

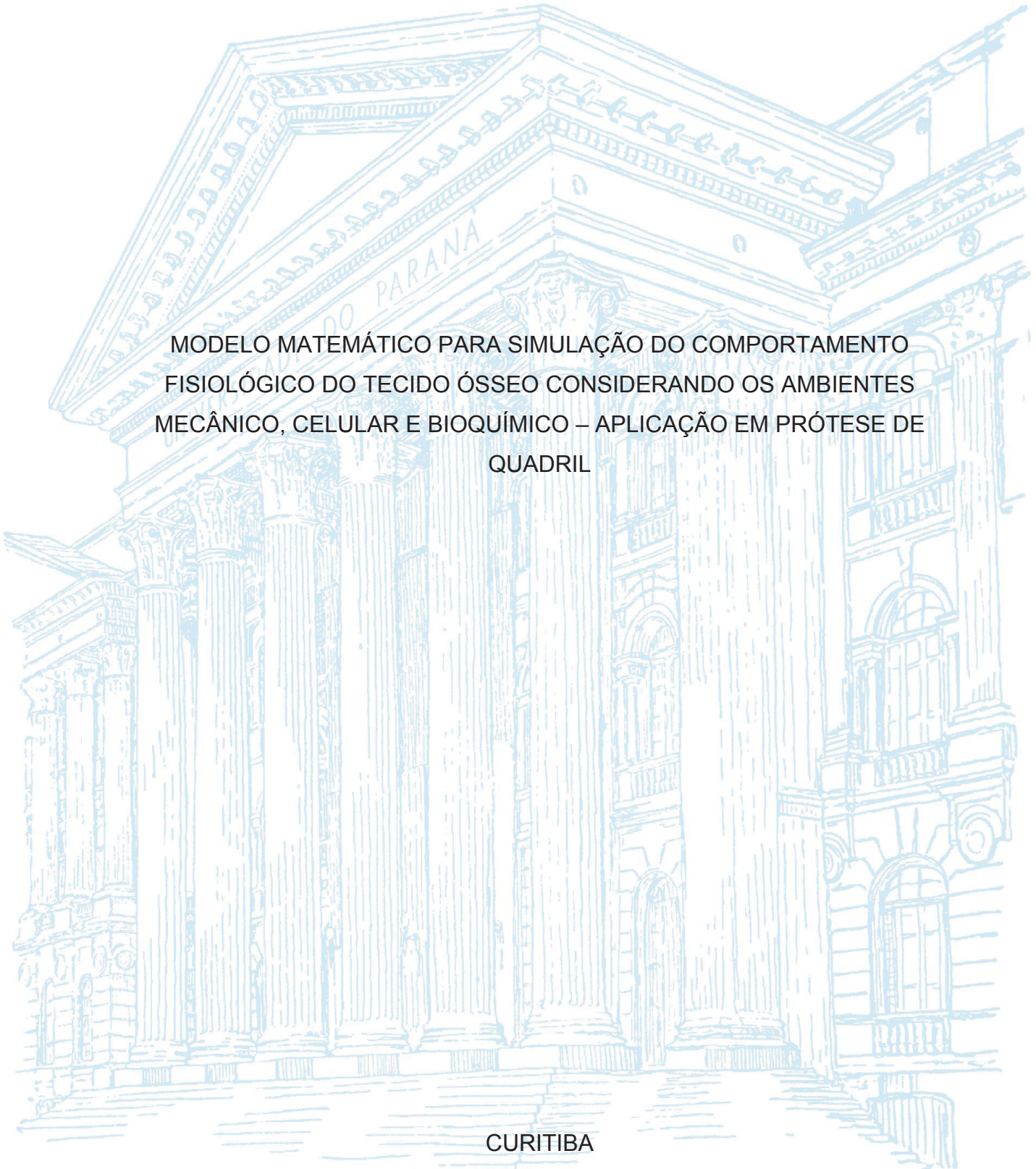
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOSÉ EDUARDO GUBAUA

MODELO MATEMÁTICO PARA SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO
FISIOLÓGICO DO TECIDO ÓSSEO CONSIDERANDO OS AMBIENTES
MECÂNICO, CELULAR E BIOQUÍMICO – APLICAÇÃO EM PRÓTESE DE
QUADRIL

CURITIBA

2020



JOSÉ EDUARDO GUBAUA

MODELO MATEMÁTICO PARA SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO
FISIOLOGICO DO TECIDO ÓSSEO CONSIDERANDO OS AMBIENTES
MECÂNICO, CELULAR E BIOQUÍMICO – APLICAÇÃO EM PRÓTESE DE
QUADRIL

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Setor de tecnologia, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Jucélio Tomás Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Manuel Doblaré Castellano

CURITIBA

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE – SIBI/UFPR

G921m

Gubaua, José Eduardo

Modelo matemático para simulação do comportamento fisiológico do tecido ósseo considerando os ambientes mecânico, celular e bioquímico – aplicação em prótese de quadril [recurso eletrônico]/ José Eduardo Gubaua, 2020.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Setor de tecnologia, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Jucélio Tomás Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Manuel Doblaré Castellano

1. Prótese. 2. Antroplastia. 3. Osseointegração. I. Pereira, Jucélio Tomás. II. Castellano, Manuel Doblaré. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título. CDD 620.82

Bibliotecária: Vilma Machado CRB9/1563




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENGENHARIA
MECÂNICA - 40001016040P5

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENGENHARIA MECÂNICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **JOSE EDUARDO GUBAUA** intitulada: **MODELO MATEMÁTICO PARA SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO FISIOLÓGICO DO TECIDO ÓSSEO CONSIDERANDO OS AMBIENTES MECÂNICO, CELULAR E BIOQUÍMICO - APLICAÇÃO EM PRÓTESE DE QUADRIL**, sob orientação do Prof. Dr. JUCÉLIO TOMAS PEREIRA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 09 de Março de 2020.


JUCÉLIO TOMAS PEREIRA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


ESTEVAM BARBOSA DE LAS CASAS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)


EDUARDO ALBERTO FANCELLO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)


EMÍLIO GRACILIANO FERREIRA MERCURI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

A redação da tese é a última tarefa para a finalização de uma pesquisa realizada ao longo de quatro anos. Poder-se-ia descrevê-la como a cereja de um bolo feito com muito esforço, paciência, perseverança, foco e dedicação. Apesar de ser um trabalho individual, existe um entorno de pessoas, que diária ou esporadicamente, contribuíram para que eu pudesse chegar a esse ponto, sendo ajudando com algo, conversando, curtindo ou, simplesmente, estando comigo. Como James Hetfield, cantor, guitarrista e líder do Metallica, escreveu na música *nothing else matters*, “*trust I seek and I find in you*¹”, e a encontro em cada pessoa citada abaixo. Sem tais pessoas, as tarefas e a jornada até este ponto seriam muito mais árduas do que foram. Tenham certeza do meu eterno agradecimento e de que estarão sempre nos meus melhores pensamentos.

Agradeço a Deus pelas oportunidades que me deu e pela sabedoria para fazer as escolhas certas.

Meus sinceros agradecimentos a meu orientador Professor Jucélio Tomás Pereira, por ter aberto as portas do seu laboratório e me aceitado como aluno de mestrado e, depois, de doutorado. Aprendi muito não somente quanto à mecânica em geral, mas em muitos aspectos da vida. Obrigado pela oportunidade, pelas conversas, pela amizade e pela confiança depositada ao longo da trajetória.

Meus sinceros agradecimentos ao meu coorientador, Professor Manuel Doblaré Castellano. Muito obrigado por ter-me aceitado em seu laboratório em Zaragoza, pela orientação, pelas conversas, pela amizade e pelo exemplo de pessoa e profissionalismo. Certamente uma das pessoas mais de bem com a vida e contagiantes que tive o privilégio de conhecer. Pude aprender muito durante meu estágio de seis meses.

Ao meu colega de trabalho Mehran Ashrafi com quem trabalhei diretamente no desenvolvimento de parte do modelo de remodelação desta tese.

A minha família. Em especial, meus pais Lucena e Augusto, meus irmãos Lucas e Daniel, e minha prima Karina.

¹ Confiança eu busco e encontro em você. *Nothing else matters*, Metallica.

A todos os professores que tive a oportunidade de conhecer durante minha vida acadêmica e que me inspiraram a chegar até este momento.

A minha amiga e colega de biomecânica, Gabriela Wessling. Uma das melhores pessoas com quem trabalhei e conheci. Obrigado pela amizade e por ter tornado o laboratório um ambiente muito bom para estar.

Aos meus amigos, desde a infância, colégios, escola técnica, engenharia e pós-graduação. Em especial Thiago da Silva, Bárbara Soffiatti, Igor Rodrigues, Simón Menges, Haydan Felipe Salem Griebeler e Arthur Guilherme Martins Moreira.

Aos meus colegas dos laboratórios de Mecânica dos Sólidos Computacional (LaSCom) e de Vibrações e Som (LaVibS).

Meus agradecimentos especiais aos meu amigos e colegas do grupo AMB (*Applied Mechanics and Bioengineering*) da Universidade de Zaragoza – ESP, Héctor Castro, David Chaparro, Teodora Randejlovic, Laura Paz, Sara Abizanda, Alodia Lacueva, Lorena Ceamanos e Sandra Gonzalez. Pessoas que tive o privilégio de conhecer em uma das melhores coisas que fiz na vida. Muito obrigado pela ótima recepção e tenham certeza que tenho muitas saudades de vocês e daquele tempo que passamos. Agradeço também a Ignacio “Iñaki” Ochoa e a Roxana Subaseanu.

A minha professora de castelhano, Elsa Verges. Suas aulas me ajudaram muito na adaptação à Espanha e foi um prazer enorme conhece-la. Muito obrigado também pela revisão da versão do texto em castelhano desta tese.

A Universidade de Zaragoza (Unizar) por ter-me aceitado para o período de estágio.

A Universidade Federal do Paraná (UFPR) e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica (PG-Mec) por propiciarem as condições necessárias para o desenvolvimento desta tese e para o meu período de estágio doutoral em Zaragoza.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por possibilitar, através de apoio financeiro, a realização deste trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento desta tese, seja quanto à pesquisa ou ao texto.

A todos vocês, MEU MUITO OBRIGADO \m/!!!!

The most important thing is to try and inspire people so that they can be great in whatever they want to do

O mais importante é tentar inspirar as pessoas para que elas sejam ótimas no que elas quiserem fazer.

(Kobe Bryant).

Dream big and dare to fail. I dare you to do that, because this is living proof that it is possible to make a dream come true.

Sonhe alto e ouse falhar. Eu desafio você a fazer isso, porque está é a prova viva de que é possível que um sonho se torne realidade.

(James Hetfield, no seu discurso de inculção ao Rock and Roll Hall of fame, 2009).

RESUMO

A remodelação óssea é um processo biológico, contínuo e que ocorre ao longo de toda a vida. Está associada à renovação do tecido ósseo por meio da substituição do tecido antigo e danificado por um novo e saudável. Este processo é responsável pela adaptação do tecido ao carregamento que está sujeito, reparo do microdano acumulado e controle de sais minerais, principalmente de cálcio, através da mineralização óssea. A remodelação é executada por estruturas celulares denominadas BMU (Unidade Multicelular Básica), que são formadas por células especializadas, responsáveis pela reabsorção e formação do tecido, conhecidas como osteoclastos e osteoblastos, respectivamente. Uma terceira célula (osteócito) é responsável pelo controle do processo, iniciando-o a partir da identificação do estímulo (mecanorrecepção), sua transdução a outro tipo de sinal bioquímico (mecanotransdução) y sua transmissão para iniciar o recrutamento das células que compõem a BMU. São vários os fatores bioquímicos associados ao processo, com um papel importante de controle da atividade celular de cada componente da remodelação óssea. O conhecimento deste comportamento do tecido ósseo é de fundamental importância, para avaliar o efeito a longo prazo das diversas situações de carga e biológicas que o tecido está sujeito. Logo, a presente tese tem como objetivo a simulação do comportamento do tecido ósseo, considerando uma abordagem quimomecanobiológica e anisotrópica para a descrição do processo de remodelação óssea. Esta abordagem considera a influência do sinal mecânico (mecanotransdução), dependente do estímulo mecânico e do microdano acumulado, sobre as taxas de vinculação e desvinculação do sistema RANK-RANKL-OPG. Este sistema é o principal bioquímico responsável pelo controle das populações de osteoblastos e osteoclastos. O modelo associa a remodelação à superfície óssea, permitindo avaliar a evolução das populações celulares para diferentes tipos de tecido ósseo (osteoporótico, trabecular e cortical). A anisotropia do material é determinada utilizando os princípios da mecânica do dano contínuo, tratando a porosidade do material, tanto em magnitude como em direção, como um caso equivalente de “dano”, independente da acumulação de microdano real devido à carga. Os resultados obtidos permitem simular o comportamento fisiológico de distintos tecidos, considerando diferentes casos de carga (desuso, equilíbrio e sobrecarga). O modelo prediz também a aparição de fraturas por estresse, causadas pelo acúmulo de microdano. Além da distribuição de densidade óssea característica, o modelo permite a obtenção da homogeneização direcional da microestrutura do tecido ósseo. Por fim, os resultados da adaptação do tecido ósseo no entorno de uma prótese femoral são condizentes com resultados qualitativos derivados de estudos clínicos, permitindo a caracterização dos efeitos de *stress shielding* e *loss-recovery* ao longo da interface osso-prótese.

Palavras-chave: Remodelação óssea. Modelo quimomecanobiológico. Adaptação óssea. Desuso. Anisotropia do tecido ósseo.

ABSTRACT

Bone remodeling is a biological and continuous process that occurs throughout life. It is associated with the bone tissue renovation through the replacement of old and damaged tissue by a new and healthy one. This process is responsible for the tissue adaptation to the loads to which it is subjected, microdamage repair and control of minerals salts, mainly calcium, through bone mineralization. Bone remodeling is executed by a structure called BMU (Basic Multicellular Unit), composed of specialized cells, responsible for tissue resorption and formation, and known as osteoclasts and osteoblasts, respectively. The third type of cell, the osteocyte, is responsible to control the process, starting it from stimulation identification (mechanoreception), its transduction to another kind of biochemical signal (mechanotransduction) that promotes cell recruitment. Several biochemical factors are associated with the process, and they have an important role in the control of cell activity for each part of that process. The knowledge of bone tissue behavior is fundamental to evaluate the long-time effect of several mechanical and biological situations that bone is subjected to. Therefore, this thesis aims to simulate bone tissue adaptation, by considering a chemomechanobiological and anisotropic approach. This approach considers the influence of the mechanical signal (mechanotransduction) that depends on the mechanical stimulus and accumulated microdamage, and chance the binding and unbinding rates of the RANK-RANKL-OPG pathway. This pathway is the main responsible biochemical control of osteoclast and osteoblast activity. The chemomechanobiological model associates remodeling to the bone active surface, allowing to evaluate the evolution of the cells concentration associated with different types of bone tissue (osteoporotic, trabecular, and cortical). An anisotropy is determined by using the continuum damage mechanics concepts and using the material porosity as a “damage” variable, both in magnitude and in direction. The model associates them with Cowin’s fabric tensor. However, such “damage” does not have any relation with the microdamage accumulated due to loads. The chemomechanobiological model allows simulating the physiologic behavior of different bone tissues, by considering different mechanical stimuli (disuse, equilibrium and overload). Moreover, this model enables the simulation of the bone fracture due to stress caused by microdamage accumulation. In addition to the characteristic bone density distribution, it is possible to obtain the directional homogenization of the bone tissue microstructure. Finally, the bone adaptation around the prosthesis results are consistent with those found in clinical follow-ups, predicting the stress shielding and loss-recovery characterization over the bone-prosthesis interface.

Keywords: Bone remodeling. Chemomechanobiological model. Bone adaptation. Disuse. Bone tissue anisotropy.

RESUMEN

La remodelación ósea es un proceso biológico, continuo, que se produce a lo largo de toda la vida. Está asociada a la renovación del tejido óseo mediante el reemplazo del tejido antiguo y dañado por uno nuevo y sano. Este proceso es responsable de la adaptación del tejido a las tensiones a las que está sujeto, de la reparación del microdaño acumulado y del control de sales minerales, principalmente de calcio, a través del proceso de mineralización ósea. El proceso de remodelación ósea es ejecutado por estructuras celulares denominadas BMU (Unidad Multicelular Básica), que están formadas por células especializadas responsables de la reabsorción y formación del tejido, conocidas como osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. Un tercer fenotipo celular, el osteocito, es responsable del control del proceso, iniciándolo a partir de la identificación del estímulo (mecanorrecepción), su transducción a otro tipo de señal bioquímica (mecanotransducción) para iniciar el reclutamiento de las células efectoras componentes de la BMU. Son varios los factores bioquímicos asociados al proceso, con un papel importante en el control de la actividad celular de cada componente de la remodelación ósea. El conocimiento de este comportamiento del tejido óseo es de fundamental importancia, para evaluar el efecto a largo plazo de las diversas situaciones de carga y biológicas a las que el tejido está sujeto. Como consecuencia, esta tesis tiene como objetivo la simulación del comportamiento del tejido óseo, utilizando para ello un abordaje quemomecanobiológico y anisótropo para la descripción del proceso de remodelación ósea. Este esquema considera la influencia de la señal mecánica (mecanotransducción), dependiente de los niveles de estímulo mecánico y de la acumulación de microdaño, y que modifica las tasas de vinculación y desvinculación del sistema RANK-RANKL-OPG. Este sistema es el principal responsable bioquímico del control de las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos. El modelo asocia la remodelación a la superficie activa ósea, permitiendo evaluar la evolución de las poblaciones celulares involucradas para los distintos tipos de tejido óseo (osteoporótico, trabecular y cortical). Se determina también la anisotropía del material utilizando la mecánica del daño continuo, utilizando la porosidad del material, tanto en magnitud como en dirección, como un equivalente al “daño”, independiente de la acumulación de microdaño real debido a la carga. Los resultados obtenidos permiten simular el comportamiento fisiológico de distintos tejidos, considerando diferentes casos de carga (desuso, equilibrio y sobrecarga). El modelo predice también la aparición de fracturas por estrés, causadas por la acumulación del microdaño. Además de la distribución de densidad ósea característica, el modelo permite la obtención de la homogeneización direccional de la microestructura del tejido óseo. Finalmente, los resultados de la adaptación del tejido óseo alrededor de una prótesis femoral son consistentes con resultados cualitativos derivados de estudios clínicos, permitiendo la caracterización de los efectos de *stress shielding* y *loss-recovery* a lo largo de la interfaz hueso-prótesis.

Palabras clave: Remodelación ósea. Modelo quemomecanobiológico. Adaptación ósea. Desuso. Anisotropía del tejido óseo.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – NÍVEIS DE REABSORÇÃO ÓSSEA NO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO APÓS À ATQ.....	29
FIGURA 2 – CARACTERÍSTICAS ÓSSEA NAS ESCALAS MACRO E MICRO.....	35
FIGURA 3 – EPÍFISE PROXIMAL DO FÊMUR DIREITO HUMANO	37
FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO DE UMA ARTICULAÇÃO DO QUADRIL APÓS A REALIZAÇÃO DA ATQ COM UTILIZAÇÃO DE PRÓTESE TOTAL DE QUADRIL.	41
FIGURA 5 – DETERMINAÇÃO DA TAXA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.....	46
FIGURA 6 – RESULTADOS DA ABORDAGEM ANISOTROPICA PARA REMODELAÇÃO ÓSSEA DE DOBLARÉ E GARCÍA (2002)	49
FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO DA BMU DO MODELO DE KOMAROVA et al. (2003).....	51
FIGURA 8 – REPRESENTAÇÃO DA BMU DE LEMAIRE et al. (2004)	52
FIGURA 9 – REPRESENTAÇÃO DA BMU SEGUNDO O MODELO DE PIVONKA et al. (2008).....	54
FIGURA 10 – SIMULAÇÃO CONSIDERANDO DIFERENTES TECIDOS ÓSSEOS SUJEITOS A DIFERENTES CARREGAMENTOS.....	62
FIGURA 11 – EVOLUÇÃO DO MICRODANO SOB TRAÇÃO E COMPRESSÃO.	82
FIGURA 12 – FLUXOGRAMA DA ABORDAGEM QUIMOMEKANOBIOLOGICA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.....	85
FIGURA 13 – FLUXOGRAMA DA ESTRUTURA IMPLEMENTADA PARA A SIMULAÇÃO UTILIZANDO A GEOMETRIA BIDIMENSIONAL	90
FIGURA 14 – FORMAÇÃO DO PADRÃO DE <i>CHECKERBOARD</i> EM SIMULAÇÕES DO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA	90
FIGURA 15 – FLUXOGRAMA DA ESTRUTURA IMPLEMENTADA PARA SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA EM GEOMETRIAS TRIDIMENSIONAIS	91
FIGURA 16 – MODELO BIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO	93
FIGURA 17 – CARREGAMENTO APLICADO NA SIMULAÇÃO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA ANTERIOR À ATQ.....	94
FIGURA 18 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR COM A PRÓTESE	95

FIGURA 19 – DIVISÃO NA VISTA ANTEROPOSTERIOR DO FÊMUR REFERENTE À CADA ZONA DE GRUEN	96
FIGURA 20 – MODELO BIDIMENSIONAL DE UM BLOCO SOB TRAÇÃO	97
FIGURA 21 – RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES CONSIDERANDO UM MODELO UNIDIMENSIONAL	99
FIGURA 22 – EVOLUÇÃO DO ACÚMULO DE DANO NAS SIMULAÇÕES UTILIZANDO O MODELO QUIMOMEKANOBIOLOGICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.....	100
FIGURA 23 – APLICAÇÃO DO MODELO FENOMENOLÓGICO DE STANFORD PARA AS SIMULAÇÕES COM O PONTO	101
FIGURA 24 – EVOLUÇÃO DAS POPULAÇÕES CELULARES PARA OS DIFERENTES TECIDOS E DISTINTOS CASOS DE CARGA SIMULADOS	102
FIGURA 25 – EVOLUÇÃO DOS LIGANTES E RECEPTORES PARA DIFERENTES TECIDOS E CASOS DE CARBA NO MODELO QUIMOMEKANOBIOLOGICO	103
FIGURA 26 – EVOLUÇÃO DO PROCESSO DE MINERALIZAÇÃO (α) DO TECIDO ÓSSEO	104
FIGURA 27 – EVOLUÇÕES DO VOLUME ÓSSEO E DANO SOB TRAÇÃO CONSTANTE	105
FIGURA 28 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO PARÂMETRO a DA EQUAÇÃO DE DETERMINAÇÃO DO SINAL MECÂNICO	106
FIGURA 29 – ANÁLISE PARAMÉTRICA DO PARÂMETRO c DA EQUAÇÃO DE DETERMINAÇÃO DO SINAL MECÂNICO	107
FIGURA 30 – INFLUENCIA DO PARAMETRO μ SOBRE A EVOLUÇÃO DO TECIDO CORTICAL	108
FIGURA 31 – DISTRIBUIÇÕES DE DENSIDADES OBTIDAS COM O MODELO FENOMENOLÓGICO	111
FIGURA 32 – DISTRIBUIÇÕES DE VOLUME ÓSSEO UTILIZANDO O MODELO GEOMÉTRICO 2D DO FÊMUR.....	113
FIGURA 33 – CARACTERISTICAS DA DISTRIBUIÇÃO DE DENSIDADES DO FÊMUR HUMANO	114
FIGURA 34 – RIGIDEZ DO TECIDO ÓSSEO.....	115
FIGURA 35 – COMPORTAMENTO DO TECIDO ÓSSEO ISOTRÓPICO	116

FIGURA 36 – COMPORTAMENTO DO TECIDO ÓSSEO ANISOTRÓPICO	117
FIGURA 37 – COMPORTAMENTO ANISOTRÓPICO DO TECIDO TRABECULAR COM UM ÍNDICE DE ANISOTROPIA IGUAL A 0,3.....	119
FIGURA 38 – COMPORTAMENTO ANISOTRÓPICO DO TECIDO TRABECULAR COM UM ÍNDICE DE ANISOTROPIA IGUAL A 0,5.....	120
FIGURA 39 – DISTRIBUIÇÃO INICIAL DE DENSIDADES.....	123
FIGURA 40 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,0025....	125
FIGURA 41 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,005.....	126
FIGURA 42 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,0075....	126
FIGURA 43 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,01.....	127
FIGURA 44 – DISTRIBUIÇÕES DAS POPULAÇÕES CELULARES QUE COMPÕEM A BMU.....	128
FIGURA 45 – EVOLUÇÃO DO MICRODANO E DA MINERALIZAÇÃO NO PROCESSO DE ADAPTAÇÃO ÓSSEA	129
FIGURA 46 – ADAPTAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO UTILIZANDO DIFERENTES MODELOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA	131
FIGURA 47 – COMPORTAMENTO DA VARIÁVEL <i>fb</i>	151

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PARÂMETROS DO MODELO BIOQUÍMICO.....	76
TABELA 2 – VALORES INICIAIS DAS POPULAÇÕES CELULARES DE OSTEOBLASTOS RESPONSIVOS R , OSTEOBLASTOS ATIVOS B E OSTEOCLASTOS C , CONSIDERANDO DIFERENTES TIPOS DE TECIDO ÓSSEO.....	79
TABELA 3 – PARÂMETROS DO AMBIENTE MECÂNICO E DA MINERALIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO	86
TABELA 4 – INTENSIDADES, ORIENTAÇÕES E NÚMERO DE CICLOS CONSIDERADOS E APLICADOS SOB O MODELO BIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO	93
TABELA 5 – ORIENTAÇÕES E INTENSIDADES DAS FORÇAS APLICADAS NA EPÍFISE PROXIMAL DO FÊMUR.....	95
TABELA 6 – DIFERENÇAS (%) ENTRE AS DISTRIBUIÇÕES FINAIS DE DENSIDADES.....	112
TABELA 7 – PARÂMETROS QUE CARACTERIZAM O MODELO DE REMODELAÇÃO ISOTRÓPICO DE STANFORD	147
TABELA 8 – PARÂMETROS DO AMBIENTE MECÂNICO E DA MINERALIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO	155

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

A-R-F	- Ativação-Reabsorção-Formação
ATQ	- Artroplastia Total de Quadril
BMU	- <i>Basic Multicellular Unit</i> (Unidade Multicelular Básica)
C3D4	- Elemento finito do <i>software</i> abaqus: <i>Continuum, three-dimensional with four nodes</i> (elemento contínuo, tridimensional e com quatro nós)
CP	- Grupo de compressão primário
CS	- Grupo de compressão secundário
CSM	- Glicoproteína expressa na superfície da célula
DED	- Densidade de energia de deformação
FGF	- Fator de crescimento de fibroblastos
FGF 23	- Fator de crescimento de fibroblastos 23
LRP 5/6	- Proteínas 5 e 6 relacionadas com o receptor de lipoproteína de baixa densidade
MEF	- Método dos elementos finitos
M-CSF	- <i>Macrophage-colony stimulating factor</i> (fator estimulador de colônias de macrófagos)
NO	- Óxido Nítrico
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OPG	- <i>Osteoprotegerine</i> (Osteoprotegerina)
PGE ₂	- <i>Prostaglandin E₂</i> (Prostaglandina E ₂)
PTH	- <i>Parathyroid hormone</i> (Hormônio da Paratideoide)
RANK	- <i>Receptor activator of nuclear factor kappa B</i> (Receptor ativador do fator nuclear kappa-B)
RANKL	- <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> (Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B)
RO	- Remodelação Óssea
SUS	- Sistema Único de Saúde
TGF- β	- <i>Transforming growth factor β</i> (Fator de transformação do crescimento β)
TB	- Triângulo de Babcock
TP	- Grupo de tração primário
tr	- Traço de uma matriz

TS	- Grupo de tração secundário
TW	- Triângulo de Ward
UMAT	- <i>User Material</i> (sub-rotina do <i>software</i> Abaqus)

LISTA DE SÍMBOLOS

Σ	- Somatório
∂	- Derivada parcial

Alfabeto grego

α	- Variável associada à mineralização
$\bar{\alpha}$	- Variável que quantifica a média da mineralização associada ao volume ósseo
α_{ini}	- Valor inicial de mineralização
α_0	- Nível mínimo de mineralização do tecido ósseo permitido
$\alpha_{máx}$	- Nível máximo de mineralização do tecido ósseo permitido
$\alpha_{TGF-\beta}$	- Variável que relaciona os valores de volume ósseo inicial e atual atuante sobre a função do TGF- β
β	- Expoente associado à <i>Power Law</i> que descreve o módulo de elasticidade
γ	- Variável associada à determinação do microdano devido às tensões de tração
δ^*	- Distância de transição conforme proposto por Bell (1978) no seu modelo de influência sobre as taxas de desvinculação
δ_1	- Constante associada à determinação do microdano devido às tensões de compressão
δ_2	- Constante associada à determinação do microdano devido às tensões de tração
Δt	- Intervalo de tempo
ϵ	- Tensor de deformações de Cauchy
ϵ^*	- Estímulo mecânico de referência do modelo de Stölpmner et al (1997)
$\bar{\epsilon}$	- Medida de deformação equivalente
ϵ_{dif}	- Variável que quantifica a diferença entre o estímulo mecânico atual e o de referência do modelo de Stölpmner et al. (1997)
κ	- Velocidade do processo de mineralização
λ	- Velocidade com que ocorre a taxa de proliferação

μ	- Relação entre os volumes ósseo atual e inicial utilizado na determinação das taxas de vinculação e desvinculação entre receptores e ligantes
μ^f	- Parâmetro de consistência da lei associativa para determinação de \dot{H}
μ^r	- Parâmetro de consistência da lei associativa para determinação de \dot{H}
ν	- Coeficiente de Poisson do material
$\hat{\nu}$	- Coeficiente de Poisson do material virgem (sem dano)
ξ	- Estímulo mecânico determinado a partir da deformação efetiva
ξ_0^*	- Estímulo mecânico de referência
$\pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta}$	- Função associada ao efeito de ativação que regula a diferenciação osteoblástica devido ao TGF- β
$\pi_{act,OC_a}^{TGF-\beta}$	- Função de ativação associada ao efeito de ativação que regula a apoptose osteoblástica devido ao TGF- β
$\pi_{rep,OB_p}^{TGF-\beta}$	- Função associada ao efeito de repressão que regula a diferenciação osteoblástica devido ao TGF- β
π_{OPG}	- Função que descreve a influência da OPG no processo de remodelação
π_{PTH}	- Função que descreve a influência do PTH no processo de remodelação
π_{act,OC_p}^{RANKL}	- Mecanismo de mecanorrecepção catabólico realizado via modulação do sistema RANK-RANKL-OPG
$\pi_{TGF-\beta}$	- Função que descreve a influência do TGF- β na remodelação óssea
π_{RANKL}	- Função que descreve a influência do RANKL na remodelação óssea
Π_{act,OB_p}^{mech}	- Mecanismo de regulação anabólico que atua sobre a proliferação de osteoblastos precursores
$\tilde{\Pi}_{act,OB_p}^{mech}$	- Mínimo valor permitido da função Π_{act,OB_p}^{mech}
ρ	- Densidade aparente
$\dot{\rho}$	- Taxa de variação de densidade
ρ_{cb}	- Densidade máxima do osso cortical
ρ_n	- Campo de densidades obtido via MEF
$\rho_{(n)}$	- Valor de densidade atual
$\rho_{(n+1)}$	- Valor de densidade atualizado
ρ_{ref}	- Campo de densidades de referência
ρ_t	- Densidade correspondente ao tecido com porosidade nula

$\bar{\sigma}_i$	- Tensão aparente a nível contínuo associada ao i -ésimo carregamento
σ	- Tensor de tensões de Cauchy
σ_i	- Pseudovetor de tensões
σ_{LF}	- Intervalo de atuação da BMU
σ_n^*	- Vetor de tensão normal
φ	- Parâmetro que controla a velocidade de adaptação do estímulo mecânico de referência
ψ	- Estímulo mecânico
ψ_L	- Função de energia livre
ψ_t	- Estímulo mecânico a nível de tecido
ψ_t^*	- Estímulo mecânico de referência
ψ_v	- Zona de transição linear
ψ_{w1}	- Limite da zona morta no modelo de Beaupré et al. (1990)a
ψ_{w2}	- Limite da zona morta no modelo de Beaupré et al. (1990)a
ψ_w	- Metade da largura da zona morta
Ψ_{bm}	- Estímulo mecânico do modelo de Scheiner et al. (2013)
$\tilde{\Psi}_{bm}$	- Estímulo mecânico de referência no modelo de Scheiner et al. (2013)
ω	- Escalar que define o nível de anisotropia do material

Alfabeto latino

1	- Tensor identidade de segunda ordem
a	- Parâmetro do modelo de Rüberg et al. (2005) relacionado com a efetividade do microdano sobre o processo de remodelação óssea
A_{BMU}	- Área da seção transversal da BMU
A_{OCa}	- Taxa de apoptose de osteoclastos ativos
B	- População de osteoblastos ativos
B_{RO}	- Constante do modelo de Huiskes et al. (1987)
c	- Parâmetro do modelo de Rüberg et al. (2005) relacionado com o efeito do estímulo mecânico sobre o processo de remodelação óssea
C	- População de osteoclastos ativos
\mathbf{C}	- Tensor de elasticidade
C^0	- Função associada à população de osteoclastos
c_1	- Velocidade de remodelação do modelo de Beaupré et al. (1990a)

C_1	- Variável associada à determinação do microdano devido às tensões de compressão
c_2	- Velocidade de remodelação do modelo de Beaupré et al. (1990a)
C_2	- Variável associada à determinação do microdano devido às tensões de compressão
c_3	- Velocidade de remodelação do modelo de Beaupré et al. (1990a)
C_3	- Constante associada à determinação do microdano devido às tensões de tração
c_4	- Velocidade de remodelação do modelo de Beaupré et al. (1990a)
C_4	- Constante associada à determinação do microdano devido às tensões de tração
c_f	- Velocidade de remodelação associada ao processo de formação
c_r	- Velocidade de remodelação associada ao processo de reabsorção
C_e	- Complexo genérico formado em uma dada reação química
C_{OB_u}	- Populações de células estromais da medula óssea
C_{OB_p}	- Populações de pré-osteoblastos
C_{OB_a}	- Populações de osteoclastos ativos
C_{OB_p}	- Populações de osteoclastos precursores
C^S	- Constante associada à população dos osteoclastos
d	- Microdano
d_{ac}	- Microdano acumulado
d_{ac_c}	- Microdano acumulado devido às tensões de compressão
d_{ac_t}	- Microdano acumulado devido às tensões de tração
$dA(x)/dt$	- Taxa de variação de volume por unidade de comprimento
d_{BMU}	- Diâmetro do túnel escavado pela BMU
dC_{OB_p}/dt	- Taxa de proliferação dos osteoblastos precursores
dC_{OC_a}/dt	- Taxa de proliferação dos osteoclastos ativos
dB/dt	- Taxa de evolução da população de osteoblastos ativos
dC/dt	- Taxa de evolução da população de osteoclastos ativos
d_0	- Diâmetro do osteón para determinação da área da seção transversal do tecido cortical

d_E	- Profundidade de erosão para a determinação da área da seção transversal do tecido trabecular
d_H	- Diâmetro do canal Haversiano para determinação da área da seção transversal do tecido cortical
dev	- Parte deviatorica do tensor
D_{OB_u}	- Taxa de desvinculação de osteoblastos progenitores
D_{OB_P}	- Taxa de desvinculação de osteoclastos progenitores
D_{OC_P}	- Taxa de diferenciação de osteoclastos precursores
$d\rho/dt$	- Taxa de evolução da densidade aparente
dR/dt	- Taxa de evolução da população de osteoblastos responsivos
d_{rep}	- Microdano reparado
\dot{d}_{rep}	- Taxa de microdano reparado
D_A	- Taxa de apoptose de osteoclastos ativos causada pela influência de TGF- β
d_B	- Taxa de diferenciação dos osteoblastos responsivos
D_B	- Taxa de diferenciação dos osteoblastos responsivos em ativos
D_C	- Taxa de diferenciação dos osteoclastos precursores em osteoclastos ativos
D_R	- Taxa de diferenciação dos osteoblastos progenitores em responsivos
e	- Variável que quantifica a diferença entre os estímulos mecânico a nível de tecido e o de referência
E	- Módulo de elasticidade do material
\hat{E}	- Módulo de elasticidade do material virgem (sem dano)
E_I	- Módulo de elasticidade do material na direção principal <i>I</i>
E_{II}	- Módulo de elasticidade do material na direção principal <i>II</i>
E_{III}	- Módulo de elasticidade do material na direção principal <i>III</i>
E^*	- Módulo de elasticidade de referência do material
F	- Vetor de forças nodais
f_0	- Proporção fixa
f_a	- Frequência de ativação da BMU
f_{bb}	- <i>Focal bone balance</i>
$f_{bb,max}$	- Fator que identifica a máxima formação óssea permitida
$f_{bb,min}$	- Fator que identifica a máxima reabsorção óssea permitida

f_b	- Variável que representa o nível de atividade osteoblástica
F_b	- Fator associado à atividade dos osteoblastos
f_{bio}	- Parâmetro biológico do modelo de remodelação de Rüberg et al. (2005)
f_c	- Variável que representa o nível de atividade osteoclástica
F_c	- Fator associado à atividade dos osteoclastos
F_{des}	- Força aplicada conforme proposto por Bell (1978) em seu modelo de influência sobre as taxas de desvinculação
F_{dif}	- Escalar que quantifica a diferença entre as distribuições de densidade
f_{or}	- Frequência de originação da BMU
$G_{I\ II}$	- Módulo de elasticidade transversal na direção xy
g_f	- Função de formação
g_r	- Função de reabsorção
\mathbf{H}	- Tensor de remodelação
$\hat{\mathbf{H}}$	- Tensor <i>fabric</i>
$\dot{\mathbf{H}}$	- Taxa de modificação do tensor de remodelação
H_I	- Componente principal do tensor de remodelação na direção principal I
H_{II}	- Componente principal do tensor de remodelação na direção principal II
H_{III}	- Componente principal do tensor de remodelação na direção principal III
h	- Densidade de microtrincas presentes no tecido ósseo
\mathbf{I}	- Tensor identidade de quarta ordem
\mathbf{J}_i	- Tensor que quantifica as influências das partes esférica e deviadora de \mathbf{Y}^σ associado ao i – ésimo caso de carregamento
k	- Constante determinada experimentalmente que relaciona a densidade de microtrincas no tecido ósseo com o microdano
k_{RO}	- Constante no modelo de Huiskes et al. (1987)
K	- Concentração constante de RANK
\mathbf{K}	- Matriz de rigidez global do sistema de elementos finitos
k_0	- Taxa de eliminação de OPG
k_1	- Taxa de vinculação entre OPG-RANKL
k_2	- Taxa de desvinculação OPG-RANKL
k_3	- Taxa de vinculação RANK-RANKL
k_4	- Taxa de desvinculação RANK-RANKL

k_5	- Taxa de vinculação de PTH com seu receptor
k_6	- Taxa de desvinculação de PTH
k_B	- Taxa de eliminação de osteoblastos ativos
k_b	- Constante de Boltzmann utilizada conforme proposto por Bell (1978) em seu modelo de influência sobre as taxas de desvinculação
k_f	- Taxa genérica de vinculação de uma dada reação química
k_{f0}	- Valor inicial da taxa genérica de vinculação de uma dada reação química
k_{form}	- Constante de formação de tecido ósseo
K_L^P	- Concentração máxima de RANKL na superfície da célula
K_O^P	- Taxa de produção mínima de OPG por célula
k_p	- Taxa de eliminação de PTH
k_r	- Taxa genérica de desvinculação de uma dada reação química
k_{r0}	- Valor inicial da taxa genérica de desvinculação de uma dada reação química
k_{rec}	- Constante de reabsorção de tecido ósseo
L_{BMU}	- Distância percorrida pela BMU
L_e	- Ligante genérico de uma dada reação química
m	- Expoente empírico do processo de remodelação
MA	- Valor de massa atual
MI	- Valor de massa inicial
Nlc	- Número de casos de carregamento
\mathbf{n}	- Direção normal a uma superfície em um ponto
\dot{N}_{BMU}	- Taxa de mudança da BMU
n_c	- Número de cargas utilizadas
N_{fi}	- Expectativa de vida em fadiga
n_i	- Número de ciclos associado ao carregamento i
n_t	- Número total de ciclos de carga aplicado
p	- Porosidade do tecido ósseo
P_{OBp}	- Taxa de proliferação dos osteoblastos precursores
R	- População de osteoblastos responsivos
\dot{r}	- Taxa de remodelação
R_e	- Receptor genérico de uma dada reação química

r_L	- Taxa de produção e eliminação de RANKL
S	- Sinal mecânico
S_p	- Taxa de síntese de PTH
S_v	- Área de superfície ativa do tecido ósseo
\hat{S}_v	- Valor normalizado da área de superfície ativa do tecido ósseo
$S_{v_{m\acute{a}x}}$	- Valor máximo da área de superfície ativa do tecido ósseo
$sym(\cdot)$	- Componente simétrica de um tensor (\cdot)
t	- Tempo atual
t'	- Tempo de integração
T	- Temperatura absoluta utilizada conforme proposto por Bell (1978) em seu modelo de influência sobre as taxas de desvinculação
T_F	- Período de formação no processo de RO
T_I	- Tempo de inversão (reversão) no processo de RO
T_R	- Período de reabsorção no processo de RO
u	- Vetor de deslocamentos nodais
U_a	- Densidade de energia de deformação total e ponderada no modelo de Huiskes et al. (1987)
U_i	- Densidade de energia de deformação total associada ao i -ésimo carregamento no modelo de Huiskes et al. (1987)
v_{BMU}	- Taxa de progressão das BMUs
v_b	- Volume ósseo
v_{b_0}	- Volume ósseo inicial
\dot{v}_b	- Taxa de incremento de volume ósseo
\dot{v}_f	- Taxa de formação de volume ósseo
\dot{v}_r	- Taxa de reabsorção de volume ósseo
VM	- Variação percentual de massa
x	- Coordenada específica
Y^σ	- Estímulo mecânico associado ao campo de tensões
\hat{w}	- Tensor auxiliar de quarta ordem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
1.1	OBJETIVOS	30
1.1.1	Objetivo geral	30
1.1.2	Objetivos específicos.....	30
1.2	ESTRUTURA DO TEXTO	31
2	CONSIDERAÇÕES INICIAIS E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	33
2.1	SISTEMA ESQUELÉTICO	33
2.2	TECIDO ÓSSEO	34
2.2.1	Características geométricas do tecido ósseo	34
2.2.2	Divisão óssea quanto à porosidade.....	35
2.2.3	O fêmur.....	36
2.2.4	Remodelação óssea	37
2.2.5	Artroplastia total de quadril	39
2.3	MODELOS FENOMENOLÓGICOS DE REMODELAÇÃO	42
2.4	MODELOS BIOLÓGICOS	49
2.5	MODELOS MECANOBIOLOGICOS.....	55
2.6	MODELOS QUIMOMEKANOBIOLOGICOS	63
2.7	SIMULAÇÕES DO PROCESSO DE ADAPTAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO ..	69
2.8	CONTRIBUIÇÕES DA TESE	70
3	METODOLOGIA.....	73
3.1	SISTEMA BIOQUÍMICO	73
3.2	MECANOTRANSDUÇÃO CELULAR	77
3.3	SINALIZAÇÃO MECÂNICA	79
3.4	MINERALIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO	83
3.5	EXTENSÃO À ANISOTROPIA	86
3.6	ESTRUTURA UTILIZADAS PARA SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO DO TECIDO ÓSSEO.....	89
3.7	MODELOS GEOMÉTRICOS UTILIZADOS.....	92
3.7.1	Modelo bidimensional do fêmur humano	92
3.7.2	Modelos tridimensionais do fêmur humano e da prótese total de quadril	93
3.7.3	Modelo bidimensional de um bloco.....	97
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	98

4.1	MODELO UNIDIMENSIONAL PARA VALIDAÇÃO DO MODELO	98
4.1.1	Análise de RO em diferentes tecidos e várias situações de carregamento ..	98
4.1.2	Evolução das variáveis bioquímicas	101
4.1.3	Análise da evolução da mineralização do tecido ósseo.....	104
4.1.4	Análise do processo de RO sobre a condição de sobrecarga	105
4.1.5	de sensibilidade dos parâmetros a e c para determinação do sinal mecânico	105
4.1.6	Análise de sensibilidade do parâmetro μ relacionado às taxas de vinculação e desvinculação.....	107
4.2	MODELO BIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO	109
4.2.1	Obtenção da distribuição de densidades inicial	110
4.2.2	Aplicação das versões isotrópica e anisotrópica do modelo quimomecanobiológico.....	112
4.3	ANÁLISE DA ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE	122
4.3.1	Obtenção da distribuição de densidades femoral	122
4.3.2	Aplicação do modelo de RO quimomecanobiológico.....	123
4.3.2.1	Simulação da adaptação do tecido ósseo no entorno de prótese femoral .	124
4.3.2.2	Comportamento das variáveis biológicas no processo de adaptação óssea....	127
4.3.2.3	Evolução do microdano e da mineralização durante a adaptação óssea ...	128
4.3.2.4	Discussão	130
5	CONCLUSÕES	132
5.1	PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS	134
	REFERÊNCIAS	135
	...APÊNDICE A - MODELO ISOTRÓPICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD.....	145
	APÊNDICE B – MODELO MECANOBIOLÓGICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA	148
	APÊNDICE C – DEDUÇÃO DAS FUNÇÕES DE FORMAÇÃO E REABSORÇÃO DO MODELO DE ANISOTROPIA	156
	APÊNDICE D – DETERMINAÇÃO DO CRITÉRIO DE EVOLUÇÃO DO TENSOR DE REMODELAÇÃO	161

1 INTRODUÇÃO

O osso é um tecido vivo sob constante modificação como consequência de sinais externos (carregamento aplicado) e internos (hormônios) a que está sujeito. Esse tecido é um material peculiar com propriedades estruturais interessantes, devido à sua microestrutura heterogênea, composta por uma parte orgânica que fornece a resistência à tração, e uma parte mineral que fornece as demais propriedades, como rigidez e resistência, quando sujeito à compressão (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002; LEMAIRE et al., 2004; RÜBERG et al., 2005; KOMAROVA et al., 2003; BELINHA et al., 2013). Uma das propriedades fundamentais do tecido ósseo é a denominada remodelação óssea (RO), a qual permite sua capacidade de adaptação às mudanças no ambiente mecânico aplicado. Além disso, a RO também permite reparar o acúmulo de microdano, causado por fadiga e sobrecarga. Isso previne a deterioração prematura do material e mantém suas propriedades mecânicas (SCHEINER et al., 2013; KLIKA et al., 2013; BELINHA et al., 2013; RÜBERG et al., 2005; LEMAIRE et al., 2004; KOMAROVA et al., 2003; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Da mesma forma, a RO está associada ao processo de manutenção de importantes sais minerais necessários para o corpo humano, principalmente o cálcio (SCHEINER et al., 2013; KLIKA et al., 2013; RÜBERG et al., 2005).

A RO é um processo que envolve a remoção de tecido velho e danificado por um novo e saudável, que se mantém ao longo de toda a vida (SCHEINER et al., 2013; LEMAIRE et al., 2004; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Esse processo contínuo é realizado por dois tipos de células especializadas, denominadas osteoblastos e osteoclastos. Tais células são responsáveis, respectivamente, pela formação e reabsorção do tecido ósseo. A atividade celular é realizada dentro de uma estrutura conhecida como BMU (*Basic Multicellular Unit* – Unidade Multicelular Básica) (RYSER, et al., 2009; PIVONKA et al., 2008; RÜBERG et al., 2005; HAZELWOOD et al., 2001), respeitando a sequência A-R-F (ativação-reabsorção-formação) (PIVONKA et al., 2008; RÜBERG et al., 2005). Um terceiro fenótipo celular, derivado dos osteoblastos após a formação do tecido novo, o osteócito, é responsável pela mecanorrecepção e pela mecanotransdução dos estímulos mecânicos e bioquímicos. Ou seja, o osteócito “sente” os estímulos (sinal induzido pela deformação mecânica), transforma-os em sinais bioquímicos e inicia o processo de recrutamento das células especializadas (SCHEINER et al., 2012; DOBLARÉ et al., 2004; LEMAIRE et al., 2004). De um ponto

de vista mecânico, algumas regiões de tecido ósseo são removidas (formadas) em locais onde a intensidade do estímulo mecânico é baixa (alta) (LEMAIRE et al., 2004).

Diversos modelos matemáticos foram utilizados para descrição do processo de renovação do tecido, seja de um ponto de vista:

- Fenomenológico, segundo a lei de Wolff², onde o tecido se adapta conforme a diferença entre o estímulo mecânico atual e um de referência (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002; HUISKES et al., 1987; JACOBS, 1994; JACOBS et al., 1997; WEINANS et al., 1992; BEAUPRE et al., 1990);
- Biológico por meio da descrição do comportamento das células e dos fatores bioquímicos do corpo humano (KOMAROVA et al., 2003; KROLL, 2000; LEMIRE et al., 2004; MALDONADO et al., 2006; PIVONKA et al., 2008; RYSER et al., 2009);
- Mecanobiológico, que descrevem as respostas celulares (comportamento da BMU) a partir de estímulos mecânicos derivados de esforços externos (RÜBERG et al., 2005; HAZELWOOD et al., 2001; MARTÍNEZ-REINA et al., 2009);
- Ou quimomecanobiológico, os quais levam em consideração reações químicas induzidas pelo estímulo mecânico (mecanorrecepção³) e a consequente transformação deste em um sinal bioquímico que é transmitido às outras células (mecanotransdução⁴) para início do processo (MARTIN et al., 2019; PIVONKA et al., 2014; HAMBLI, 2014; KLIKA et al., 2013; SCHEINER et al. 2013; SCHEINER et al., 2012).

Para os modelos fenomenológicos, a aplicação é efetiva para a obtenção da distribuição final da morfologia óssea, em termos do cálculo da distribuição da densidade óssea. Nesse tipo de modelo não há considerações, na sua formulação, quanto a nenhum processo biológico, como a resposta celular, a descrição das populações celulares que compõem a BMU ou a utilização de fatores bioquímicos. Outra característica do tecido ósseo, que é possível simular com esse tipo de modelo,

² Julius Wolff (1836-1902) foi um anatomista e cirurgião alemão.

³ A mecanorrecepção é um sistema capaz de identificar um sinal gerado por um estímulo mecânico extracelular realizado por uma célula receptora.

⁴ A mecanotransdução está associada à transformação do estímulo mecânico em um sinal celular.

é a homogeneização direcional da microestrutura (anisotropia) (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002).

Os modelos biológicos apresentam uma descrição temporal do processo, através de sistemas de equações diferenciais que caracterizam a evolução no tempo de células e fatores bioquímicos do processo de RO, o que permite a simulação, por exemplo, de como agentes bioquímicos e fármacos influenciam o comportamento do material. O sistema RANK (receptor do ativador do fator nuclear Kappa β) - RANKL (ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa β) – OPG (Osteoprotegerina), por exemplo, controla as atividades das populações de osteoblastos e osteoclastos (LEMAIRE et al. 2004). Entretanto, geralmente, não consideram a ação mecânica.

Os mecanobiológicos consideram, também, o tempo biológico do processo de RO, diferentemente dos fenomenológicos. Para estes modelos, o tempo de simulação possui um significado realístico e fisiológico, sendo, também, os primeiros a considerarem a interação entre os ambientes biológico e mecânico.

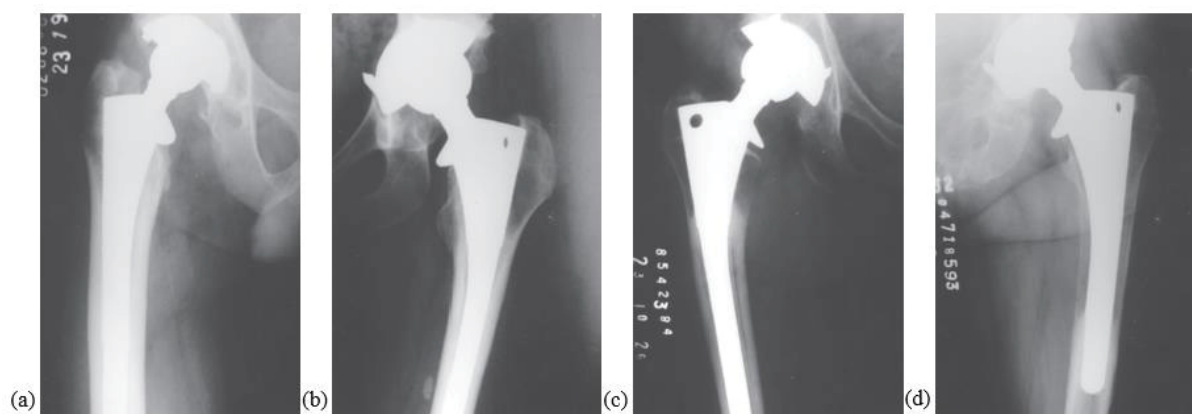
Já os quimomecanobiológicos também consideram a modelação das interações bioquímicas (mecanorrecepção e mecanotransdução celulares), levando em consideração a ação mecânica e, em alguns casos, o acúmulo de microdano, os quais são fundamentais para que se ocorra a remodelação (resposta celular). Entretanto, de um ponto de vista fisiológico, a interação considerada entre a resposta óssea e o estímulo mecânico é de caráter fenomenológico. Outro ponto importante é que muitos dos modelos quimomecanobiológicos não são capazes de simular o processo de RO com um todo (obtenção da distribuição de densidades característica, por exemplo), sendo focados somente na obtenção da condição de equilíbrio e nas modificações induzidas por pequenas perturbações no seu entorno.

Uma cirurgia bastante habitual, para o caso do fêmur, é a artroplastia total de quadril (ATQ). O principal objetivo é a substituição da articulação doente ou fraturada por uma artificial, composta por materiais inorgânicos, porém compatíveis ao corpo humano. Como consequência, a ATQ reduz completamente a dor ao indivíduo e promove o restabelecimento da movimentação articular (PEREIRA et al., 2014).

Após a instalação da prótese de quadril, o tecido ósseo passa por um processo de adaptação, que se caracteriza pela mudança de carregamento aplicado. Anteriormente à ATQ, as forças de compressão e tração, derivadas do contato com o acetábulo e das forças musculares, respectivamente, atuam em toda a seção transversal do osso. Após o procedimento, as cargas compressivas passam a ser

aplicadas sobre a cabeça da prótese e são transmitidas, principalmente, através de forças de cisalhamento, ao longo da interface osso-prótese, ao tecido hospedeiro. A mudança do carregamento, associada à diferença de rigidezes entre o material da prótese e o tecido ósseo hospedeiro, é a caracterização do efeito conhecido como *stress shielding* (FIGURA 1) (YAN et al., 2011; PETTERSEN et al., 2009; BOSCHIN; ALENCAR, 2007; ROESLER, 2006; DOBLARE; GARCÍA, 2001). Como consequência é produzida, habitualmente, reabsorção óssea em algumas regiões, que pode conduzir à falha da prótese (APOSTU et al., 2018; MOUSSA et al., 2017; RIDZWAN et al., 2007).

FIGURA 1 – NÍVEIS DE REABSORÇÃO ÓSSEA NO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO APÓS À ATQ.



FONTE: Adaptado de Boschín; Alencar (2007).

LEGENDA: (a) sem *stress shielding*, (b) com *stress shielding* leve, (c) moderado e (d) grave.

Anualmente, mais de 1 milhão de ATQs são realizados no mundo (FERGUSON et al., 2018). Somente nos EUA são realizadas cerca de 300.000 ATQs (FORAN; FISCHER, 2015). Entre os anos de 2008 e 2017, o número de ATQs realizadas aumentou cerca de 37% no Reino Unido, Suécia, Nova Zelândia e Coreia do Sul (FERGUSON et al., 2018). No Brasil, segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC, 2019), o número de ATQs primárias aumentou de 6,173 em 2012 para 8,283 em 2017 (aumento médio anual de 6.2%). Além disso, ocorreu uma redução no número de ATQs de revisão realizadas pelo SUS, de 2.536 em 2012 para 1,972 em 2017 (redução média de 7% ao ano). Acredita-se que a indústria global de próteses de quadril crescerá US\$ 2,1 bilhões, sendo impulsionado por um crescimento anual de

3.8%. A previsão é que essa indústria cresça, até 2025, cerca de US\$ 4 bilhões (GLOBAL, 2019).

A incidência de enfermidades nas cartilagens e no tecido ósseo é cada vez maior, principalmente, devido ao aumento da expectativa de vida mundial⁵. Uma razão importante desse aumento é o crescimento da indústria médica com o desenvolvimento de tecnologias, que possibilitam a recuperação para os mais diversos problemas de saúde ortopédica. Logo, existe uma grande necessidade de compreensão do comportamento do tecido ósseo e das diferentes interações (mecânicas ou bioquímicas) a que está sujeito e sua respectiva resposta conforme a mudança de tais interações. É de suma importância avaliar tal resposta devido às mudanças induzidas por diferentes estímulos mecânicos, ao aumento de fatores bioquímicos do corpo humano, à administração de fármacos e à adaptação em relação a um componente instalado. Conforme os dados referentes às ATQs, existe uma tendência de crescimento mundial para a realização deste tipo de cirurgia. Assim, trabalhos voltados ao melhor entendimento do comportamento do tecido ósseo podem ser uma ferramenta útil e que ajude o sucesso deste procedimento.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo principal desta tese de doutorado é apresentação e a implementação de um modelo de RO quimomecanobiológico e anisotrópico para a simulação do comportamento do tecido ósseo, tanto fisiológico como depois da realização de uma ATQ.

1.1.2 Objetivos específicos

Como objetivos específicos do trabalho, têm-se:

⁵ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2019), a expectativa de vida aumentou 5,5 anos entre os anos de 2000 e 2016, resultando em uma média de 72 anos (74,2 e 69,8 anos para mulheres e homens, respectivamente).

- Acoplar os ambientes mecânico, biológico e bioquímico para simulação do processo de RO;
- Implementar o modelo anisotrópico seguindo a mecânica do dano contínuo (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002; LEMAITRE, 1985);
- Desenvolver uma estrutura computacional, que une os *softwares* Matlab e Abaqus, para a simulação do processo;
- Simular o processo de adaptação no entorno de uma prótese total de quadril;
- Comparar os resultados numéricos com outros disponíveis na literatura;
- Comparar os resultados numéricos com clínicos da adaptação do tecido ósseo no entorno da prótese.

1.2 ESTRUTURA DO TEXTO

No corrente Capítulo, apresentam-se algumas características do tecido ósseo, o conceito do processo de RO, algumas classificações de modelos publicados, definições e dados estatísticos, mundiais e referentes ao Brasil, sobre a osteoartrite e a ATQ e a relevância do estudo.

No Capítulo 2 são apresentados conceitos sobre o tecido ósseo, o fêmur, os tecidos trabecular e cortical, e características biológicas do processo de RO. Por fim, de maneira sucinta, alguns dos trabalhos desenvolvidos e publicados relativos à simulação do comportamento do tecido ósseo, classificando-os em modelos fenomenológicos, biológicos, mecanobiológicos e quimomecanobiológicos. Nesse Capítulo, também são apresentadas as inovações do trabalho de tese.

No Capítulo 3 é exposta a metodologia utilizada para a simulação do processo de RO, através das descrições do modelo utilizado, das estruturas computacionais desenvolvidas, aliando os *softwares* Abaqus e Matlab, das geometrias aplicadas e das condições de contorno de Dirichlet (vínculos) e de Neumann (carregamento de superfície).

No Capítulo 4, são mostrados e discutidos os resultados obtidos destacando os pontos importantes e comparando-os com outros trabalhos numéricos e clínicos.

No Capítulo 5 consta a conclusão da tese e algumas sugestões para trabalhos futuros. As limitações do trabalho também são apresentadas nesse Capítulo.

Por fim, dois Apêndices são inseridos, os quais se referem a outros dois modelos de RO utilizados para obtenção de resultados para a tese, com abordagens

diferentes para a descrição do processo. O APÊNDICE A apresenta o modelo fenomenológico de RO de Stanford isotrópico (JACOBS, 1994). O APÊNDICE B apresenta o mecanobiológico de Rüberg et al. (2005).

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este Capítulo apresenta alguns conceitos básicos sobre a estrutura óssea, os tecidos que constituem o tecido ósseo, o fêmur e, finalmente, o processo de remodelação óssea.

2.1 SISTEMA ESQUELÉTICO

O sistema esquelético é uma estrutura formada por ossos e cartilagens e que fornece uma adequada proteção aos órgãos internos, bem como a rigidez suficiente para a realização dos mais variados tipos de movimentos necessários para a execução das atividades diárias (BARRETT *et al.*, 2010; TORTORA, 2000).

Os ossos têm alta rigidez e são unidos uns aos outros por articulações que dão forma ao esqueleto. Esses possuem como principais características a mineralização de sua matriz óssea, a anisotropia e a heterogeneidade. O osso é um material vivo, que está em constante remodelação, substituindo o tecido antigo e danificado por um novo e saudável (LEMAIRE *et al.*, 2004). As cartilagens são um tipo de tecido conectivo semirrígido que recobre as articulações, dando sustentabilidade, reduzindo o atrito, aumentando o amortecimento de eventuais impactos e possibilitando o correto deslizamento na articulação (BARRETT *et al.*, 2010; TORTORA, 2000).

Duas das principais funções dos ossos são a sustentação para os tecidos moles que compõem o corpo e o fornecimento de regiões de inserção para a musculatura. Além de sustentar, os ossos protegem os órgãos vitais como, por exemplo, o cérebro que é protegido pelos ossos cranianos. Outra função primordial é a movimentação. A musculatura do corpo humano é inteiramente conectada à estrutura óssea e sua contração ocasiona o tracionamento de diferentes regiões dos ossos, permitindo a realização dos movimentos.

Em termos biológicos, os ossos são responsáveis pelo armazenamento e o equilíbrio (homeostase) mineral, especialmente quanto às reservas de cálcio e fósforo, os quais podem ser distribuídos a outras partes do organismo conforme a necessidade. Também possibilitam a produção de células de sangue na medula óssea vermelha, a qual é encontrada em ossos em desenvolvimento e em adultos, como o quadril por exemplo. E, por fim, atuam como armazenadores de energia a partir dos

lipídios retidos nas células da medula óssea amarela (BARRETT et al., 2010; ROESLER, 2006; van der GRAAFF, 2003; TORTORA, 2000).

2.2 TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é o material que compõe o esqueleto humano. Este tipo de material é extremamente complexo possuindo alta heterogeneidade, porosidade e anisotropia, além de ser capaz de alterar sua estrutura interna e adaptar-se aos carregamentos a que está submetido (GARCÍA; DOBLARÉ; CEGOÑINO, 2002). Segundo van der Graaff (2003), o tecido ósseo é o mais rígido de todos os tecidos conjuntivos, sendo composto por muitos tipos de células ósseas embutidas em uma matriz extracelular de substâncias fundamentais, sais inorgânicos (cálcio e fósforo) e fibras de colágeno. As células ósseas e as substâncias fundamentais da matriz extracelular dão flexibilidade ao osso, enquanto que os sais inorgânicos são responsáveis pela sua rigidez.

2.2.1 Características geométricas do tecido ósseo

Em uma visão geral e considerando sua geometria, os ossos podem ser classificados em cinco tipos:

- Longos (fêmur e tíbia);
- Curtos (ossos do carpo⁶);
- Planos (ossos do crânio);
- Irregulares (vértebras);
- Sesamoides⁷ (patela).

Estes tipos de ossos são resultados de diferentes carregamentos atuantes desde o desenvolvimento embrionário. Os ossos longos são compostos por duas epífises (extremidades) e uma diáfise (corpo) e se desenvolvem com base em processos endocondrais⁸, sendo compostos por tecido ósseo cortical e trabecular.

⁶ Oito ossos que compõem a articulação do punho.

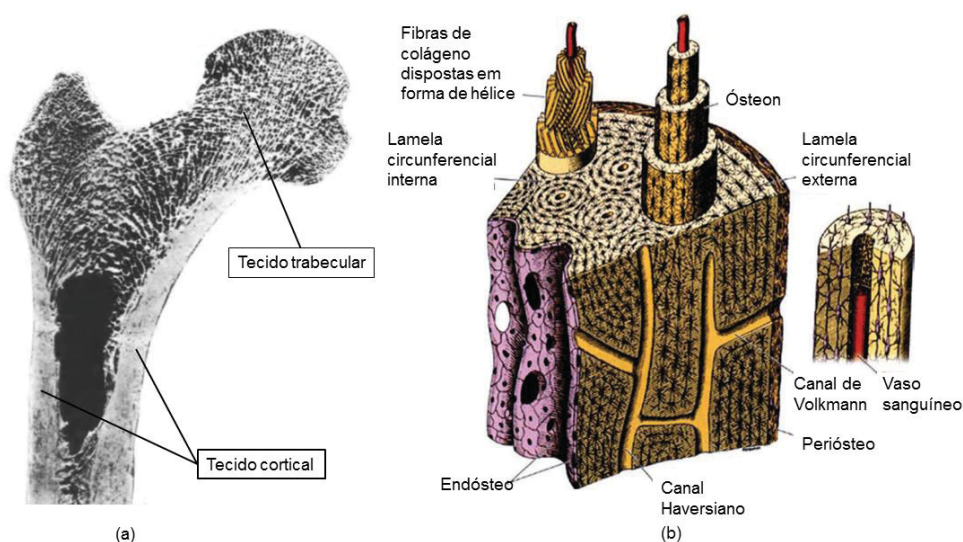
⁷ Ossos sesamoides são pequenos nódulos ossificados inseridos nos tendões, que lhes fornecem apoio extra e reduzem a pressão sobre os restantes tecidos. Seu nome se dá pela semelhança ao formato de sementes de sésamo (gergelim).

⁸ A ossificação endocondral ocorre sobre um molde de tecido cartilaginoso. A matriz extracelular desta cartilagem é usada como suporte para deposição de tecido ósseo.

2.2.2 Divisão óssea quanto à porosidade

A divisão entre os tecidos trabecular e cortical (FIGURA 2a) atende, essencialmente, o nível de porosidade que afeta intimamente as propriedades mecânicas do material (HALL, 2012). O tecido trabecular (FIGURA 2a) é formado por lamelas dispostas irregularmente, deixando espaços entre si, que são ocupados por medula óssea. Sua estrutura lembra a de uma esponja. Entretanto, para alguns casos, como na cabeça femoral, as trabéculas adotam uma orientação preferencial com base no carregamento transmitido ao osso, permitindo-lhe maior resistência. Sua porosidade varia entre 30 e 90% (HALL, 2012). O tecido trabecular é metabolicamente mais ativo que o cortical devido sua maior superfície ativa (KHURANA, 2009).

FIGURA 2 – CARACTERÍSTICAS ÓSSEA NAS ESCALAS MACRO E MICRO



FONTE: Adaptado de Wolff (1986) e Khurana (2009).

LEGENDA: (a) Divisão óssea na macroescala e (b) distribuição do tecido lamelar.

O tecido cortical é formado por lamelas ósseas paralelas (FIGURA 2b) e extremamente próximas entre si, constituindo uma substância densa que confere resistência mecânica ao osso, resultando em um baixo índice de porosidade, o qual varia entre 5 e 30 % (KHURANA, 2009, HALL, 2012). Este tecido compõe a camada exterior dos ossos, com espessura variável, sendo revestido externa e internamente pelo periosteio⁹ e o endosteio¹⁰ respectivamente. Além disso, contém em seu interior

⁹ Camada mais externa no tecido cortical (FIGURA 2b).

¹⁰ Camada mais interna do tecido cortical (FIGURA 2b).

os canais Haversianos¹¹ e de Volkmann¹² para suprimento vascular (FIGURA 2b). Uma característica fundamental deste tipo de tecido é a sua resistência e rigidez. Entretanto, é menos tolerante à sobrecarga ou à deformação que o tecido trabecular (KHURANA, 2009; HALL, 2012).

2.2.3 O fêmur

O fêmur é o osso mais longo, pesado e forte encontrado no corpo humano. É um osso longo, com duas epífises divididas por uma diáfise (MARTINI; TIMMONS; TALLITCH, 2009; DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2004; GRAAFF, 2003; TORTORA, 2003)

A epífise proximal do fêmur (FIGURA 3) é composta basicamente por cabeça e tubérculos. Medialmente, encontra-se a cabeça femoral, de formato esférico que, em contato com o acetábulo do osso ilíaco, forma a articulação do quadril. Na cabeça femoral, encontra-se uma depressão, situada inferiormente, denominada fóvea, a qual é a entrada de artérias para nutrição da região e serve como entrada para o ligamento redondo. Este é o principal responsável pela estabilização da articulação. Inferiormente à cabeça femoral, encontra-se o colo, que é a zona mais habitual para o acontecimento de fraturas em idosos devido à osteoporose (GRAAFF, 2003). O colo conecta a cabeça com o resto da região proximal do osso. Lateralmente se encontra o maior acidente ósseo da região proximal, denominado trocanter maior. Neste, importantes músculos são inseridos para os movimentos de extensão e rotação da articulação do quadril. Também lateralmente, mas na face posterior, está o trocanter menor. Este é outro acidente ósseo da região proximal no qual é conectado o músculo ilíopsoas¹³. Entre os trocanteres, posterior e anteriormente, situam-se a crista e a linha intertrocantéricas respectivamente.

A diáfise compreende o espaço entre as epífises. Nela, situa-se a linha áspera, importante acidente ósseo que serve como ponto de inserção de vários músculos da coxa que executam o movimento de adução da articulação do quadril. A

¹¹ Região central de um ósteon.

¹² Os canais de Volkmann são canais vasculares que conectam os canais Haversianos, bem como os sistemas Haversianos com os vasos sanguíneos no periósteo.

¹³ O Ilíopsoas é um conjunto de músculos formado pelo ílio, psoas maior e psoas menor, sendo que este último é, em muitas ocasiões, ausente. Este músculo tem como origem as vértebras lombares, a fossa e a crista ilíacas e a asa do sacro. Tem como inserção o trocanter menor, atuando principalmente, na flexão do quadril.

diáfise se curva medialmente para que a articulação do joelho se aproxime da linha média do corpo humano, sendo que esta curvatura é maior para as mulheres, devido ao quadril feminino ser maior. Sua seção transversal é praticamente circular, sendo composta por tecido cortical no contorno e o canal medular no seu interior.

FIGURA 3 – EPÍFISE PROXIMAL DO FÊMUR DIREITO HUMANO



FONTE: Adaptado de Sobotta (2006).

LEGENDA: vista posterior

Por fim, a epífise distal do fêmur é a que faz contato com a tíbia e a patela para a formação da articulação do joelho e dar mobilidade à perna. Na região distal estão os côndilos que atuam sobre a tíbia e os epicôndilos. A patela está localizada anteriormente.

2.2.4 Remodelação óssea

O tecido ósseo é um material que apresenta interessantes propriedades mecânicas. Este material possui um limite de tração similar ao do aço, sendo, aproximadamente, três vezes mais leve e dez mais flexível. Isso se dá devido, especialmente, à sua heterogeneidade (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Outras características do tecido ósseo são a porosidade e a anisotropia. Entretanto, sua principal capacidade é a de adaptar-se ao ambiente mecânico que está sujeito,

obtendo rigidez máxima, porém com o menor nível de massa possível (ROUX¹⁴ (1881) citado por Klika et al., 2013). Esse processo é conhecido como remodelação óssea (RO). Nesse, o osso é renovado, a partir da substituição de tecido velho e danificado por um novo e saudável. A RO permite a restauração de micro trincas causadas pelo acúmulo de dano ou por eventuais impactos e a homeostase mineral através do armazenamento de minerais, como o cálcio (PIVONKA et al., 2008; LEMAIRE et al., 2004) . A constante remodelação do osso previne uma deterioração prematura de sua estrutura, mantendo a resistibilidade do material (LEMAIRE et al., 2004).

A RO é um processo complexo e sincronizado entre células denominadas osteoclastos e osteoblastos. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo, enquanto que os osteoblastos estão associados à formação da matriz óssea. As interações entre essas duas células ocorrem no interior de uma estrutura celular conhecida, conforme Frost (2003), como Unidade Multicelular Básica (UMB – tradução para *Basic Multicellular Unity* (BMU)). O processo de remodelação segue uma atividade coordenada e que é dividida em três fases: ativação, reabsorção e formação (PARRA-TORRES et al., 2013; RYSER et al., 2009; PIVONKA et al., 2008; RÜBERG et al., 2005; HAZELWOOD et al., 2001). O processo de reabsorção é seguido por um período de tempo de reversão¹⁵ antes que a formação de tecido se inicie no local sob remodelação (PIVONKA et al., 2008).

A RO é executada principalmente na superfície óssea do tecido trabecular, sendo que aproximadamente 80% do processo é realizado para esse tipo de tecido, embora esteja estimado em apenas 20% da quantidade total do osso (LANGDAHL et al., 2016). Cerca de 25% do volume total do tecido trabecular é renovado anualmente (HUISKES et al., 2000). No tecido cortical, a remodelação ocorre em ambas superfícies endosteal e periosteal e, também, internamente. Nas superfícies, a RO cortical é similar à que ocorre no tecido trabecular. No processo interno, a RO é realizada através da perfuração do tecido feita pelos osteoclastos, seguida pelo preenchimento da cavidade realizado pelos osteoblastos. Este processo é conhecido

¹⁴ Roux W (1881) Der zuchtende Kampf der teile, oder die Teilauslee im Organismus (Theorie der funktionellen anpassung). Wukgekn Ebgeknabb, Leipzig.

¹⁵ Terceira fase do processo de RO. Inicialmente, o estímulo é sentido (ativação) e se inicia o recrutamento celular dos osteoclastos para que se inicie a reabsorção. Após, há um tempo de reversão ou de transição entre a reabsorção e formação do novo tecido, sendo esta a última fase do processo.

como sistema de remodelação Haversiano (LANGDAHL et al., 2016; BLIZIOTES et al., 2006; BALENA et al., 1992).

Uma terceira linhagem de células, os osteócitos, aparece após a completa formação do novo tecido. Os osteócitos são osteoblastos que permaneceram incrustados durante o processo de deposição de tecido ósseo e estão distribuídos regularmente, no interior da matriz óssea mineralizada. Esse tipo de célula é o mais abundante no tecido ósseo, sendo um total de aproximadamente 90% das células que estão embebidas na matriz celular ou que estão nas superfícies do tecido. Os osteócitos desempenham um papel importante na mecanotransdução¹⁶. Sua principal função é a orquestração do processo de RO após responderem à mudanças do carregamento mecânico ou à alterações do nível de hormônios circulantes. Sua resposta é dada através da liberação de mediadores bioquímicos que possuem a função de controle das atividades osteoclástica e osteoblástica. Outras funções, deste tipo celular, são a produção e a secreção de fatores (como o OPG e o RANKI) que afetam outras células por meio dos mecanismos parácrinos¹⁷ e autócrinos¹⁸, e hormônios (como o fator de crescimento de fibroblastos 23 – FGF-23) que afetam outros tipos de tecido. Osteócitos detectam o microdano e realizam a sinalização aos osteoclastos para iniciar o processo para a substituição do tecido danificado (BURR; ALLEN, 2014; GUSMÃO; BELANGERO, 2009; MALDONADO et al., 2006).

Como posto anteriormente, a principal característica do tecido ósseo é a sua capacidade de adaptação aos esforços a que está sujeito. Todas as células, receptores, ligantes e aspectos mecânicos e biológicos, que foram apresentados resumidamente, estão associados a esta adaptação. Um exemplo desse importante processo de adaptação é a instalação de algum componente mecânico para a reabilitação de um membro, tecido ou osso, seja parcial ou totalmente. A instalação de uma prótese total de quadril em particular é tratada na próxima seção.

2.2.5 Artroplastia total de quadril

Diversas doenças podem afetar estruturalmente a articulação do quadril, atacando as cartilagens e, posteriormente, os próprios ossos que a compõem, ou

¹⁶ Conversão do sinal mecânico em um biológico.

¹⁷ Refere-se a um hormônio, produzido por uma célula, atuante em células adjacentes.

¹⁸ Refere-se a um hormônio, produzido por uma célula, atuante sobre a célula que o produziu.

atacando diretamente o tecido ósseo. Entre as diversas doenças existentes, pode-se citar a doença de Paget, a qual torna tanto osteoblastos como osteoclastos hiperativos, o que aumenta o ciclo de remodelação do tecido. Entretanto, o osso formado possui características anormais e fracas (HAMBLI, 2014). As complicações derivadas dessa enfermidade evoluem para a osteoartrite, a qual é definida como sendo um processo de degradação ou degenerativo da articulação (GUERMAZI et al., 2015; SANTOS et al., 2014; GALIA, 2002). Outros exemplos de doenças que afetam a articulação do quadril são:

- osteonecrose da cabeça do fêmur, conhecida também como necrose asséptica ou necrose avascular (POLESELLO et al., 2009; NATALIO et al., 2009);
- a lesão labral (CABRITA et al., 2015; CORADIN et al., 2012);
- a artrite reumatoide (COSTA et al., 2014; CORBACHO; DAPUETO, 2010; LAURINDO et al., 2004; BRUNS et al., 2003);
- Fraturas, como no colo femoral e nas cartilagens de crescimento¹⁹ de ossos longos também afetam a funcionalidade da articulação (CABRITA et al., 2015; LABRONICI et al., 2009; POLESELLO et al., 2009; DRAKE et al., 2004).

Quando a articulação está saudável, a movimentação gerada é realizada quase sem atrito entre os ossos, tendo em vista a existência de uma cartilagem que os recobre para evitar o contato. Quando ocorre alguma enfermidade como, por exemplo, a osteoartrite, é iniciado um processo de degradação da cartilagem, o que ocasiona o contato direto entre os ossos. Um indivíduo que possui alguma enfermidade na articulação do quadril apresenta um quadro clínico com perda de mobilidade, dificuldade de caminhar, dores progressivas, além de enfraquecimento progressivo da musculatura coxofemoral (PEREIRA et al., 2014; DUARTE; ALBERTI, 2013; GOMES, 2010; COSTA, 2007; ROESLER, 2006).

A cartilagem que recobre os ossos da articulação, por sua vez, não possui a mesma capacidade de regeneração que o tecido ósseo (COSTA, 2007; ROESLER, 2006). Para sua melhora, normalmente se inicia com medidas terapêuticas

¹⁹ A placa de crescimento é uma placa de cartilagem hialina localizada na metáfise (zona de crescimento de um osso, situada entre a epífise e a diáfise) da terminação dos ossos longos. A placa é encontrada em crianças e adolescentes. Nos adultos, que já pararam de crescer, a placa é substituída por uma linha epifisária.

conservadoras como mudanças no estilo de vida, alimentação, práticas de atividades esportivas e a utilização de medicamentos. Entretanto, quando tais medidas não produzem um efeito satisfatório, o procedimento cirúrgico denominado artroplastia total de quadril (ATQ) é a opção mais eficaz para o tratamento. Este procedimento tem como objetivo a substituição da articulação natural doente e/ou fraturada por uma artificial composta por materiais não orgânicos (PEREIRA et al., 2014, COSTA, 2007). Com a realização da ATQ, o indivíduo recupera os movimentos do membro inferior, além de proporcionar um alívio das dores na articulação, possibilitando seu retorno às atividades físicas (PEREIRA et al., 2014; DEVITO et al., 2013; DUARTE; ALBERTI, 2013; GOMES, 2010). A FIGURA 4 apresenta uma representação da articulação do quadril operada.

FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO DE UMA ARTICULAÇÃO DO QUADRIL APÓS A REALIZAÇÃO DA ATQ COM UTILIZAÇÃO DE PRÓTESE TOTAL DE QUADRIL.



FONTE: Adaptado de Foran e Fisher (2015).

A adaptação óssea no entorno de um componente é dado da seguinte forma: Anteriormente à ATQ, o fêmur é estimulado ao longo da toda sua seção transversal, devido ao carregamento, o qual é composto por esforços de compressão, tração, flexão e torção. Após a instalação, o carregamento sobre a cabeça femoral passa a ser aplicado sobre o componente que transmite os esforços através, principalmente, de forças cisalhantes ao longo da interface, quem possuem menor intensidade. A modificação da intensidade do carregamento é conhecida como *stress shielding* e

conduz a uma reabsorção óssea progressiva. Além da mudança de carregamento, outro fator ligado à adaptação óssea é o material da prótese instalada. Quanto mais rígido é o material, menor é a intensidade do carregamento transmitido. O *stress shielding* é um fenômeno que compromete a estrutura do tecido e o sucesso do procedimento cirúrgico.

Com a finalização da apresentação dos conceitos iniciais, inicia-se a continuação e de forma resumida, a parte referente aos modelos de remodelação desenvolvido ao longo das últimas décadas. Nas próximas seções, os modelos se dividirão em fenomenológicos, biológico, mecanobiológico e quimomecanobiológicos, sendo este último o que será utilizado nesta tese.

2.3 MODELOS FENOMENOLÓGICOS DE REMODELAÇÃO

No início do século XIX, o anatomista e cirurgião alemão Julius Wolff (1836-1902) foi o primeiro a observar uma relação entre a microestrutura do tecido ósseo e os esforços a que está submetido. O conceito é conhecido como lei de Wolff. Este conceito juntamente com a proposta adicional de que o tecido ósseo se adapta aos esforços para que se obtenha a maior rigidez possível, com um mínimo valor de massa (ROUX²⁰ (1881) citado por Klika et al., 2013), além da teoria mecanostática²¹ de Frost (FROST, 1987), foram as bases sobre as quais se desenvolveram os primeiros modelos de RO. Estes foram puramente fenomenológicos e formulam a evolução da densidade aparente a nível macroscópico, relacionando-a diretamente com o nível do estímulo mecânico local. Este estímulo gera tanto formação como reabsorção óssea até que se alcance a condição de homeostase (KLIKA et al., 2013; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Entretanto, qualquer expressão biológica com o processo é descartada. Nesses modelos, o campo de deformações, ou qualquer outro tipo de estímulo mecânico como o campo de tensões ou a densidade de energia de deformação (DED), são variáveis que conduzem as mudanças na distribuição de densidade óssea. Esta distribuição é utilizada para a descrição macroscópica da morfologia do osso.

²⁰ Roux W (1881) Der zuchtende Kampf der teile, oder die Teilauslee im Organismus (Theorie der funktionellen anpassung). Wukgekn Ebgeknabb, Leipzig.

²¹ A teoria mecanostática de Frost descreve a resposta óssea como derivada de uma variável erro, onde só há remodelação se o nível de deformações mecânicas é superior ou inferior a um dado valor de referência.

A primeira formulação matemática razoavelmente completa para a descrição do processo de RO foi apresentada por Cowin e Hegedus (1976). Baseada na mecânica do meio contínuo, o modelo considera o tecido ósseo como um material poroso, constituído por uma fase sólida rodeada por líquido intersticial. Os autores consideraram que a RO é uma consequência de uma série de reações químicas entre o fluído e a fase sólida. Inicialmente, esta formulação foi aplicada ao tecido ósseo cortical sob a hipótese que o material possuiria um estado de equilíbrio. Os autores propuseram uma lei acoplada para descrição da RO interna e externa²². A extensão dessa teoria que considera a anisotropia do material foi publicada por Cowin et al. (1992). Este novo trabalho inclui, como nova variável, a reorientação da arquitetura trabecular em função das deformações mecânicas. Os autores introduzem o tensor *fabric*, comumente representado por \hat{H} , como uma medida quantitativa da arquitetura e da orientação da microestrutura trabecular. Características importantes do tensor *fabric* são que suas direções principais são coincidentes com as da microestrutura homogeneizada e seus valores principais são proporcionais à quantidade de massa óssea ao longo da direção principal. Isso permite a quantificação do grau de anisotropia do tecido ósseo, já que na formulação, \hat{H} está correlacionado com o tensor de elasticidade do material. O estado de equilíbrio é obtido quando a deformação se encontra em uma região limitada e predefinida de valores e, além disso, as direções principais de \hat{H} se encontram alinhadas tanto com o tensor de deformações quanto com o de tensões.

Uma segunda abordagem proposta para a descrição da RO está relacionada com o conceito de auto otimização do tecido ósseo. Basicamente, parte-se da premissa de que a distribuição de densidade aparente encontra uma configuração ótima quando se alcança a máxima rigidez com a mínima massa. Isso é o equivalente à suposição de que a tensão atua como uma ferramenta de otimização que conduz à minimização de alguma função objetivo associada à integridade estrutural (GARCÍA-AZNAR, 1999). Nesse sentido, Carter et al. (1987) propuseram uma formulação matemática para a descrição da adaptação funcional. Nesta, o estímulo mecânico gerado deve ser igual a um dado valor de referência para que ocorra o equilíbrio. Outra

²² Existem dois processos de remodelação óssea. O interno é o que está sendo tratado ao longo da tese e está associado à modificação da microestrutura interna e renovação dos tecidos ósseos trabecular e cortical. A remodelação óssea externa está associada à modificação da forma da geometria do osso por crescimento e reabsorção na sua superfície exterior.

consideração utilizada é a de que o estímulo mecânico ψ , determinado a partir da tensão efetiva²³ local, está associado ao histórico de carregamento em que o tecido esteja sendo solicitado, dentro de um dado período de tempo.

A principal contribuição do estudo de Carter et al. (1987) está associada à definição do estímulo mecânico ψ que atua sobre o tecido ósseo, que se expressa na forma:

$$\psi = \left(\sum_{i=1}^{Nlc} n_i \bar{\sigma}_i^m \right)^{1/2} . \quad (1)$$

Nesta equação, ψ é dependente de diferentes casos de carga ($i = 1 \dots Nlc$), sendo Nlc o número de casos de carga, e do número de ciclos n_i associado a cada carregamento i . Na Eq. (1), o estado de tensões é ponderado pelo expoente empírico m . Esta formulação foi implementada utilizando o Método dos Elemento Finitos (MEF) para simular o processo de RO no fêmur proximal. A simulação é iniciada a partir de uma distribuição de densidades homogênea e se aplica um carregamento que simula o passo de uma caminhada. O tecido ósseo é considerado com comportamento isotrópico.

Uma extensão da abordagem de auto otimização do tecido ósseo é apresentada por Carter et al. (1989), que incluiu o efeito da anisotropia. A orientação do tecido trabecular está associada à tensão equivalente normal, σ_n^* , sendo considerada a contribuição de diferentes casos de carga na forma

$$\sigma_n^*(n) = \left(\sum_{i=1}^{Nlc} \left(\frac{n_i}{n_t} \right)_i (\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \cdot \mathbf{n})^m \right)^{1/m} , \quad (2)$$

onde n_t é o número total de ciclos de carga aplicados e \mathbf{n} a direção normal ao plano considerado.

Baseado nos conceitos apresentados por Cowin e Hegedus (1976), Huiskes et al. (1987) apresentaram um modelo que descreve o processo de RO utilizando a

²³ A tensão efetiva está associada ao estado de tensões local correspondente a cada carga aplicada através da densidade de energia de deformação e do módulo de elasticidade do material. Este último depende do valor da densidade aparente de cada ponto.

densidade de energia de deformação (DED) como estímulo mecânico. Os autores incorporaram o conceito de zona morta de Carter (1984), a qual é descrita como uma região de equilíbrio onde não há modificação de propriedades do tecido. Os autores simularam diversos problemas numéricos, utilizando o MEF, identificando o efeito de *stress shielding* em um modelo simples de prótese. Outros trabalhos (HUISKES et al., 1989, HUISKES et al., 1992, WEINANS et al., 1992) seguem a mesma linha e pesquisa de Huiskes et al. (1987), descrevendo o comportamento mecânico do tecido utilizando a densidade aparente como variável interna. A evolução da densidade aparente ($d\rho/dt$) é escrita a partir da DED e levando em consideração as diferentes forças aplicadas, na forma

$$\frac{d\rho}{dt} = B_{RO} \left(\frac{U_a}{\rho} - k_{RO} \right), \quad (3)$$

sendo ρ a densidade aparente do material, B_{RO} e k_{RO} constantes do modelo e U_a é a DED total ponderada, definida como

$$U_a = \frac{1}{n_c} \sum_{i=1}^{Nlc} U_i. \quad (4)$$

Na Eq.(4), U_i é a DED associada à carga i .

Outros trabalhos com uma abordagem fenomenológica do processo de RO foram apresentados por Beaupre et al. (1990a) e Beaupre et al. (1990b). Na sua formulação, Beaupre et al., (1990a) utiliza, como premissa que a RO acontece nas superfícies do tecido trabecular. O estímulo mecânico (ψ_t) é determinado conforme a intensidade da tensão efetiva a nível de tecido $\bar{\sigma}_{t_i}$ na forma

$$\psi_t = \left(\sum_{i=1}^{Nlc} n_i \bar{\sigma}_{t_i}^m \right)^{1/m}. \quad (5)$$

Este estímulo mecânico ψ_t está relacionado diretamente com a taxa de remodelação (\dot{r}) da seguinte maneira:

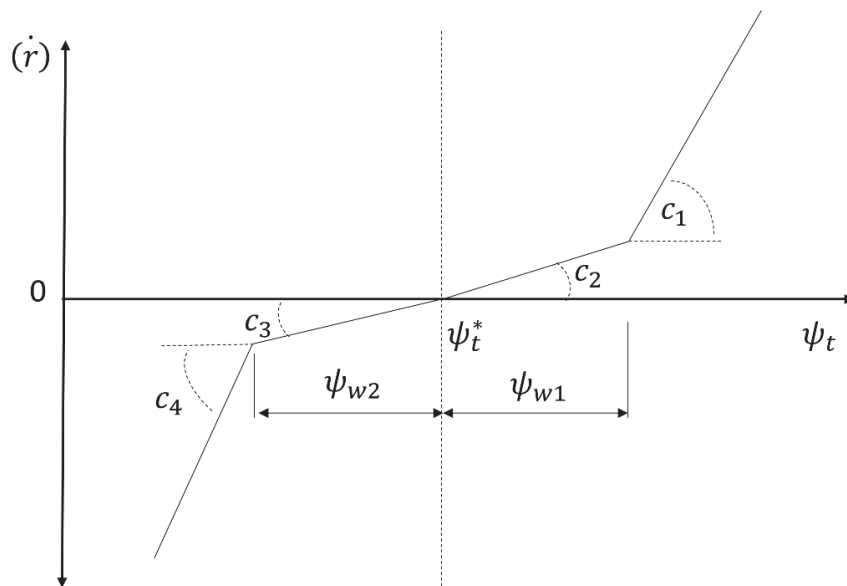
$$\dot{r}_t = \begin{cases} c_1(\psi_t - \psi_t^*) + (c_1 - c_2)\psi_{w1} & \text{se } (\psi_t - \psi_t^* < -\psi_{w1}), \\ c_2(\psi_t - \psi_t^*) & \text{se } (-\psi_{w1} \leq \psi_t - \psi_t^* < 0), \\ c_3(\psi_t - \psi_t^*) & \text{se } (0 \leq \psi_t - \psi_t^* < \psi_{w2}), \\ c_4(\psi_t - \psi_t^*) + (c_3 - c_4)\psi_{w2} & \text{se } (\psi_t - \psi_t^* > \psi_{w2}), \end{cases} \quad (6)$$

onde c_1, c_2, c_3 e c_4 são as velocidades do processo de RO em distintas zonas de trabalho, ψ_{w1} e ψ_{w2} são os valores de estímulo mecânico que limitam a região central de atividade, estando à direita e à esquerda do valor de estímulo de referência, ψ_t^* , respectivamente (FIGURA 5). Na continuação do estudo, Beaupre et al. (1990b) utilizaram a zona morta em sua formulação, simplificando a equação referente à taxa de remodelação, \dot{r} , na forma

$$\dot{r}_t = \begin{cases} c_r[\psi_t - (\psi_t^* - \psi_w)] & \text{se } \psi_t < (\psi_t^* - \psi_w), \\ 0 & \text{se } (\psi_t^* - \psi_w) \leq \psi_t \leq (\psi_t^* + \psi_w), \\ c_f[\psi_t - (\psi_t^* + \psi_w)] & \text{se } \psi_t > (\psi_t^* + \psi_w). \end{cases} \quad (7)$$

Na Eq. (7), c_f e c_r são as velocidades de formação e reabsorção óssea e ψ_w é a metade da largura da zona morta. As simulações foram realizadas utilizando o MEF em um modelo bidimensional da porção proximal do fêmur humano utilizando um conjunto de cargas que simulam um passo de uma caminhada. O tecido é tratado como sendo isotrópico.

FIGURA 5 – DETERMINAÇÃO DA TAXA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA



FONTE: adaptado de Baurpré et al. (1990a).

O modelo isotrópico de RO de Stanford (JACOBS, 1994) foi desenvolvido a partir dos trabalhos anteriores de Beaupre et al. (1990a) e Beaupre et al. (1990b). O objetivo é a homogeneização do estímulo mecânico local em valores próximos ou iguais ao de referência. Dessa forma, o processo alcança a homeostase (equilíbrio). A determinação do estímulo mecânico se define a nível do tecido ósseo (ψ_t) através de uma relação entre o quociente dos valores da densidades correspondente ao tecido com porosidade nula (ρ_t) e atual (ρ), na forma

$$\psi_t = \left(\frac{\rho_t}{\rho} \right)^2 \left(\sum_{i=1}^{Nlc} n_i \bar{\sigma}_i^m \right)^{1/m}. \quad (8)$$

Na Eq. (8), $\bar{\sigma}_i$ é a tensão efetiva a nível contínuo. Para a determinação da taxa de remodelação, os autores utilizam uma variável (e) que quantifica a diferença entre o estímulo mecânico a nível de tecido atual (Eq. (8)) e o de referência na forma

$$e = \psi_t - \psi_t^*, \quad (9)$$

assim, quando e tende a zero, a taxa de remodelação é nula e há homeostase local. Outro aspecto importante é que a taxa de remodelação está associada à quantidade ativa de superfície interna do osso (MARTIN²⁴ (1984), citado por Jacobs, 1994). As simulações foram realizadas utilizando o MEF em geometrias bidimensionais do fêmur humano. Sua formulação completa é apresentada no APÊNDICE A e foi implementada para comparar com os resultados da tese.

Uma extensão desse trabalho foi apresentada por Jacobs et al. (1997), incluindo agora a anisotropia do tecido ósseo. As modificações causadas pelo processo de RO no tecido trabecular não estão associadas somente à densidade aparente, mas também à sua orientação. Para tal, foram propostas duas formulações com objetivo de descrever as das evoluções da densidade aparente e do tensor constitutivo de rigidez \mathcal{C} . A primeira formulação está baseada em energia, enquanto que a segunda utiliza as tensões para a orientação da microestrutura óssea conforme a lei de Wolff. Estas formulações também foram aplicadas à uma geometria

²⁴ MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, p. 179-222, 1984

bidimensional do fêmur humano utilizando o MEF. Os autores utilizam a equação apresentada por Beaupre et al. (1990a) para determinar o estímulo mecânico dependente do histórico de carregamento (Eq. (5)).

Ao contrário dos trabalhos citados anteriormente que utilizaram geometrias bidimensionais para a simulação da RO, Stülpner et al. (1997) simulam a RO de uma geometria de um fêmur tridimensional. Sua formulação considera a deformação equivalente ($\bar{\varepsilon}$) como estímulo mecânico. Similar ao trabalho de Jacobs (1994), uma variável que quantifica a diferença (ε_{dif}) entre os estímulos atual e de referência (ε^*) foi utilizada na forma

$$\varepsilon_{dif} = \left(\sum_{i=1}^{Nlc} n_i (\bar{\varepsilon}_i - \varepsilon^*)^m \right)^{1/m} \quad (10)$$

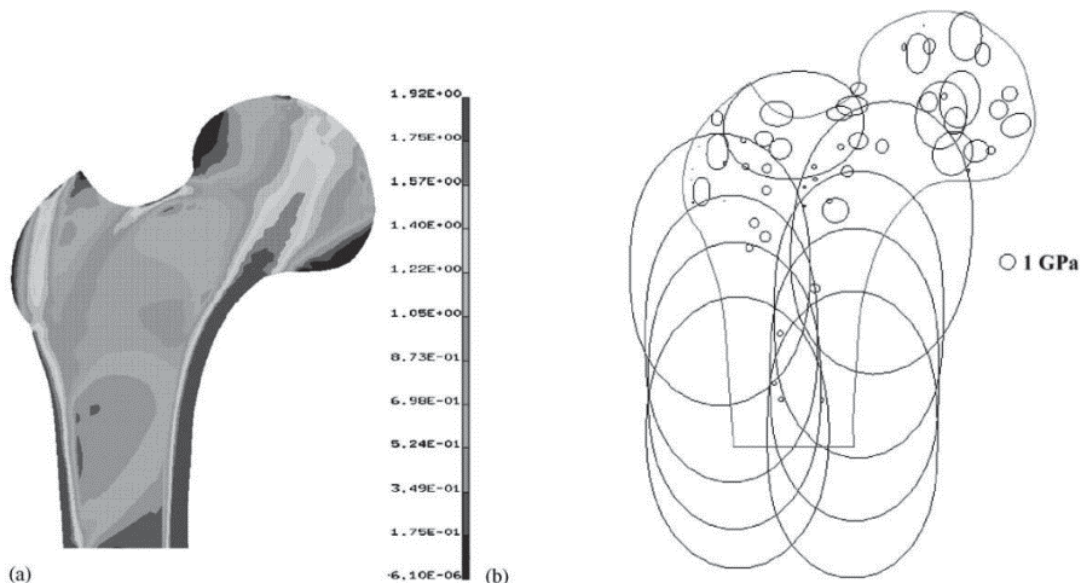
Assim como Jacobs (1994), a formulação faz uso do conceito da superfície ativa para determinação da taxa de variação da densidade, e equações exponenciais para descrever as funções de formação e reabsorção ósseas.

Uma extensão do modelo anisotrópico de Jacobs et al. (1997) foi proposta por Doblaré e García (2002). A formulação é realizada seguindo uma formulação e princípios similares à mecânica do dano contínuo (LEMAITRE, 1985), onde o “dano” pode ser entendido como uma medida do volume vazio interior ao tecido ósseo (porosidade), incluindo sua direcionalidade. O tensor *fabric* (\hat{H}) é inserido na formulação como segunda variável fundamental para a definição da microestrutura, e que quantifica a direcionalidade do tecido ósseo. A reabsorção óssea é identificada como um aumento do dano, enquanto que a formação funciona como uma lei de reparação de dano. Durante o processo de RO, o dano pode adotar valores negativos (durante o processo de reparação) devido ao fornecimento de energia metabólica, ao contrário de materiais inertes, onde a evolução do dano é sempre positiva. A formulação permite utilizar tanto o tensor de tensões (σ) como o de deformações (ε) como variável principal que conduz o processo de RO. Os autores utilizam geometrias bi e tridimensionais do fêmur humano, com ou sem próteses, para a validação do modelo. Os níveis de anisotropia encontrados com a formulação proposta são muito próximos aos determinados em ensaios laboratoriais. A rigidez nas direções longitudinal e transversal são de 18 e 12 GPa, respectivamente, ao contrário do modelo de Jacobs et al. (1997) que apresenta uma rigidez excessiva na direção

longitudinal. Uma importante propriedade do modelo é que se cumpre o princípio de mínima dissipação mecânica, durante o processo de formação como na reabsorção, para uma lei associativa e um critério de dano convexo como os considerados. A FIGURA 6 apresenta a distribuição de densidades obtida por Doblaré e García (2002) e a anisotropia do tecido ósseo representada pelas elipses.

Embora, como foi descrito, existem diversas formulações para descrever o comportamento do tecido ósseo, possibilitando a caracterização da morfologia óssea (HUISKES et al., 1987, WEINANS et al., 1992; JACOBS, 1994; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002) e da anisotropia do tecido (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002), nenhuma das abordagens citadas considera qualquer aspecto biológico na simulação da RO. Um aspecto que é característico a todos os trabalhos apresentados até aqui é o de que o tempo de simulação não possui um significado fisiológico. A próxima seção deste Capítulo apresenta uma breve revisão de outra série de modelos que descrevem a RO de um ponto de vista biológico.

FIGURA 6 – RESULTADOS DA ABORDAGEM ANISOTROPICA PARA REMODELAÇÃO ÓSSEA DE DOBLARÉ E GARCÍA (2002)



Fonte: Adaptado de Doblaré e García, 2002.

Legenda: (a) distribuição de densidades (g/cm^3) e (b) anisotropia do tecido ósseo.

2.4 MODELOS BIOLÓGICOS

Os Modelos biológicos de RO são ferramentas importantes que têm como objetivo conseguir uma melhor compreensão dos diferentes fenômenos celulares

ligados ao processo. Nestes modelos, processos celulares como diferenciação, ativação, apoptose e produção e reabsorção teciduais são simulados e considerados controlados por distintas substâncias químicas, o que possibilita, por exemplo, a inclusão de fármacos e hormônios.

Em geral, a RO é formulada através de um sistema de equações diferenciais que quantificam a taxa de evolução das distintas interações biológicas do processo (RYSER et al., 2009; PIVONKA et al., 2008; MALDONADO et al., 2006; LEMAIRE et al., 2004; KOMAROVA et al., 2003; KROLL, 2000). Tais modelos permitem estimar as mudanças temporais do número de células óssea durante o processo de RO, relacionando-os com a evolução correspondente do volume ósseo ao longo do tempo (SCHEINER et al., 2013).

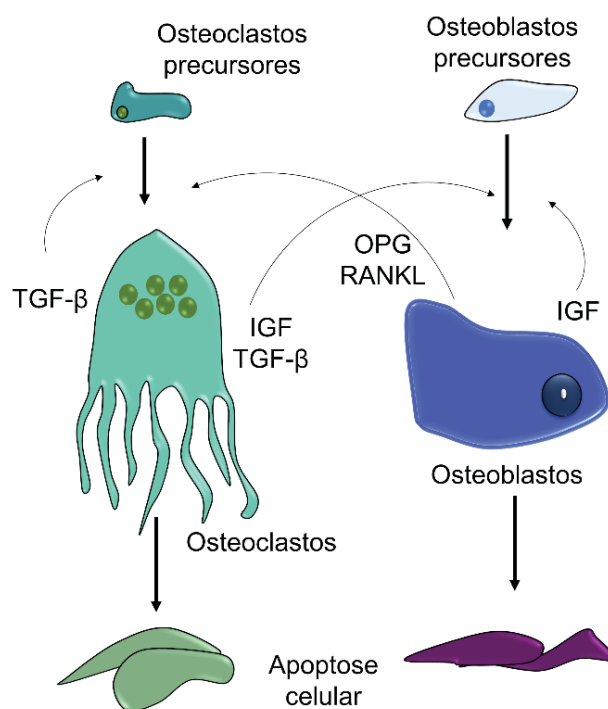
Como foi indicado no Capítulo 1, o tecido ósseo se adapta através de atividades osteoblásticas e osteoclásticas contínuas no interior da BMU e o equilíbrio entre tais atividades é o que garante a manutenção da integridade estrutural do tecido ósseo. O controle desse processo de RO e as populações celulares envolvidas é parcialmente devido à carga externa aplicada e "sentida" pelo tecido, embora a existência de vários fatores e hormônios do organismo também seja importante no referido controle. Um exemplo é a osteoporose que acontece principalmente em mulheres após o período da menopausa. Esta doença é consequência da deficiência de estrógeno no organismo. Essa deficiência resulta na aceleração da taxa de RO, afetando tanto a osteoblastogênese como a osteoclastogênese e, também, ao número de osteoblastos progenitores. Como consequência, há uma perda acentuada de tecido mineral ósseo (LEMAIRE et al., 2004; KOMAROVA et al., 2003). Nesse caso, o processo de reabsorção óssea é importante, mesmo diante de estímulos mecânicos normais.

O primeiro modelo de RO que inclui fatores biológicos foi o proposto por Kroll (2000). A principal variável que conduz o processo de RO é o PTH (hormônio da paratireoide). Este hormônio possui uma ação dual, promovendo a reabsorção ou a formação de tecido ósseo quando administrado de maneira contínua e intermitente, respectivamente. O autor desenvolveu o modelo matemático que possibilitou a simulação de ambas as situações considerando o efeito causado pela administração do PTH sobre as populações de osteoblastos e osteoclastos.

Um segundo estudo que utilizou o conceito de BMU foi proposto por Komarova et al. (2003). Nesse trabalho, os autores descrevem a BMU (FIGURA 7) como um

sistema auto-regulador e não linear entre osteoblastos e osteoclastos através de ações parácrinas e autócrinas. O modelo permite simular a evolução temporal das duas populações celulares, além da massa óssea. Nenhum fator bioquímico, como o PTH do modelo de Kroll (2000) aparece de forma explícita. Entretanto, os autores inserem parâmetros que descrevem a eficácia dos fatores autócrinos e parácrinos podendo, assim, descrever processos tais como a quantidade de efetores²⁵ produzidos por cada célula produtora e a capacidade de resposta as células vizinhas. Para simular o comportamento do modelo, os autores aumentam ou diminuem as populações celulares dos osteoblastos e osteoclastos.

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO DA BMU DO MODELO DE KOMAROVA et al. (2003)



FONTE: Adaptado de Komarova et al. (2003).

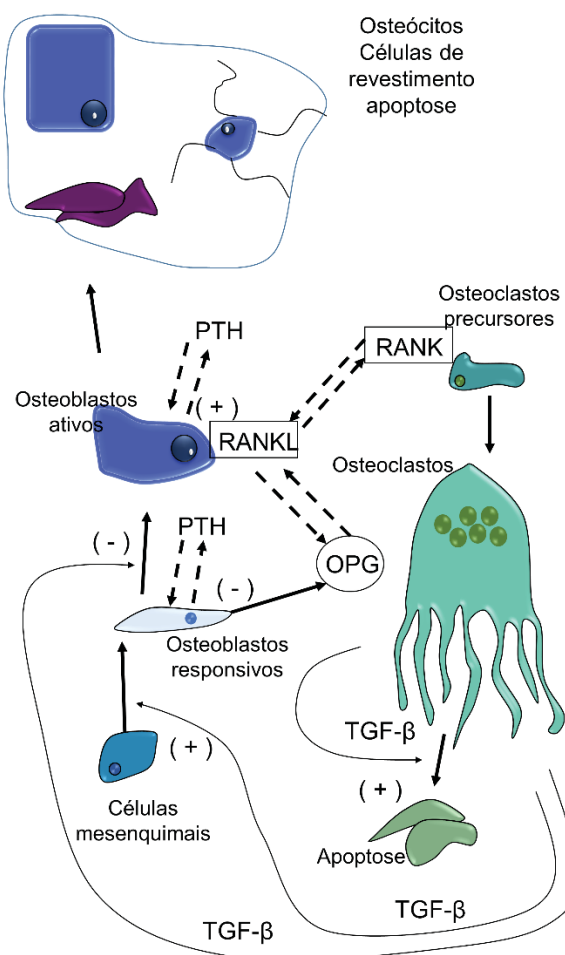
LEGENDA: Fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulin-like growth factor* - IGF)

Ao contrário de Komarova et al. (2003), Lemaire et al. (2004) definem os fatores bioquímicos que são influentes em seu modelo matemático. Este trabalho é o primeiro em considerar o sistema RANK-RANKL-OPG, o qual é o mais importante controlador das interações entre osteoblastos e osteoclastos (PIVONKA et al., 2008; LEMAIRE et al., 2004), do processo de RO. Além do sistema RANK-RANKL-OPG, os autores consideram a influência do TGF-β (fator de transformação de crescimento –

²⁵ Célula, tecido ou órgão que exerce uma ação ou uma atividade como resposta a um estímulo.

β) e do PTH sobre as populações celulares. A evolução da BMU é caracterizada por três equações diferenciais que descrevem o comportamento temporal das populações de osteoblastos responsivos e ativos e de osteoclastos ativos (FIGURA 8). AS concentrações de RANKL, OPG e PTH evoluem através de distintas reações químicas. Nesse modelo, os osteoblastos responsivos produzem OPG, enquanto que o RANKL está conectado à superfície dos osteoblastos ativos. Neste estudo são simulados, discutidos e comparados com resultados experimentais diversas doenças como a osteoporose após o período da menopausa, deficiência de vitamina D, osteopenia associada à idade avançada e a osteoporose induzida por glicocorticoide, além de algumas estratégias terapêuticas, relacionadas à reabsorção óssea intensa.

FIGURA 8 – REPRESENTAÇÃO DA BMU DE LEMAIRE et al. (2004)



FONTE: Adaptado de Lemaire et al. (2003).

Uma extensão do modelo de Lemaire et al. (2004) foi apresentada por Maldonado et al. (2006). Neste trabalho, insere-se uma quarta equação diferencial

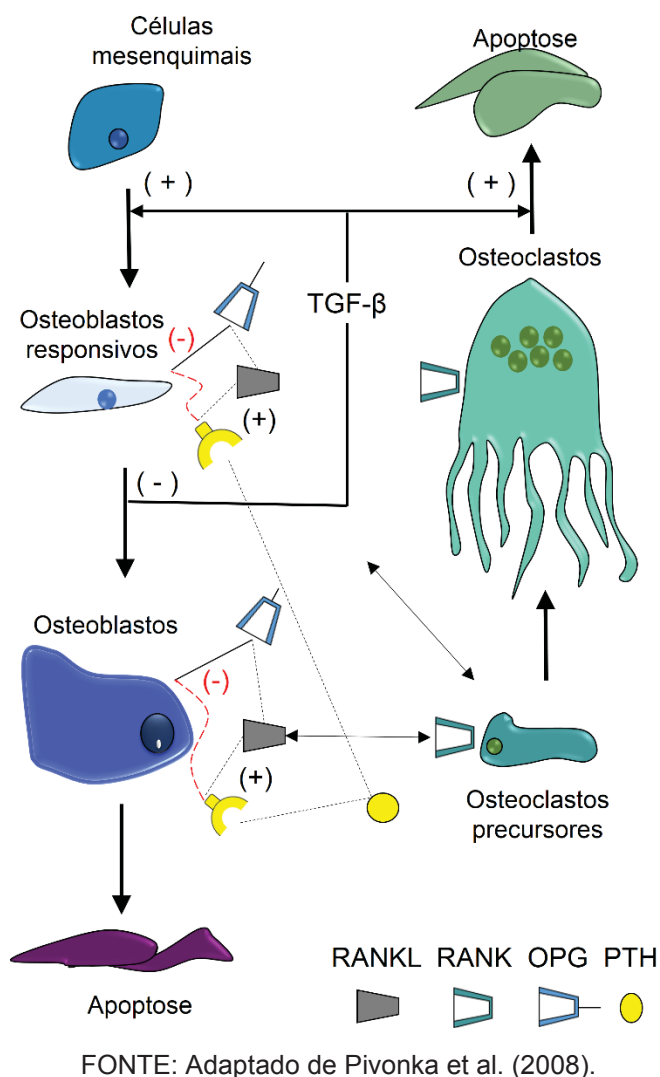
que descreve o comportamento temporal dos osteócitos, cuja evolução se considera dependente da diferença entre as taxas de apoptose osteoblástica e diferenciação dos osteoblastos em osteócitos. O trabalho de Maldonado et al. (2006) é um dos primeiros em considerar a mecanotransdução no processo de RO. Aqui, o estímulo mecânico é “sentido” pelos osteócitos que dão início à remodelação. A partir disso, toda a interação biológica é idêntica à apresentada por Lemaire et al. (2004). Além do sistema RANK-RANKL-OPG e das ações do TGF- β e do PTH, os autores consideram a influência do óxido nítrico (NO) e da prostaglandina E₂ (PGE₂), os quais são produzidos como consequência da deformação mecânica “sentida” pelos osteócitos. Os dois novos fatores considerados influenciam as populações de osteoclastos e osteoblastos através do sistema RANK-RANKL-OPG. A atuação é realizada na forma:

- Aumento da concentração de OPG devido ao carregamento (causado pelo NO);
- Redução da concentração de RANKL (causado pelo NO);
- Aumento da população de osteoblastos responsivos (causado PGE₂).

Embora inclua o estímulo mecânico, este modelo pode ser considerado como biológico, pois os fatores bioquímicos são os principais controladores do processo de RO, sendo secundário o efeito causado pela mecânica. O modelo é iniciado em um estado de equilíbrio e, a partir da aplicação do carregamento, ocorre uma pequena modificação no entorno de tal estado. Essa perturbação é mantida por um certo período de tempo. Após a sua aplicação, as populações retornam ao seu estado original, como nos outros casos apresentados nesta seção.

Uma segunda extensão do trabalho de Lemaire et al. (2004) foi apresentada por Pivonka et al. (2008). Os autores adicionam uma quarta equação diferencial ao modelo matemático de representação da BMU de Lemaire et al. (2004), que descreve a variação no tempo do volume ósseo em função das populações celulares de osteoblastos e osteoclastos (FIGURA 9). Os autores mantiveram o sistema RANK-RANKL-OPG para controle da interação celular, as ações do PTH e do TGF- β , porém sendo descritas por funções de Hill, as quais descrevem melhor o comportamento do mecanismo de vinculação dos fatores bioquímicos. Nesse modelo, OPG e RANKL são expressos tanto por osteoblastos como osteoclastos, ao contrário do modelo de Lemaire et al. (2004).

FIGURA 9 – REPRESENTAÇÃO DA BMU SEGUNDO O MODELO DE PIVONKA et al. (2008)



FONTE: Adaptado de Pivonka et al. (2008).

A formulação de Ryser et al. (2009) modifica o de Komarova et al. (2003), resultando em um modelo não linear, que é descrito por um sistema de equações diferenciais que descreve o papel do sistema RANK-RANKL-OPG na atração e promoção da BMU, bem como as alterações autócrinas e parácrinas entre osteoblastos e osteoclastos. O objetivo é tornar possível a captura do comportamento celular, visualizado experimentalmente, da BMU e verificar como as concentrações de RANKL e OPG podem afetar a sua progressão.

Os modelos biológicos apresentados nesta breve revisão permitem simular importantes aspectos do processo de RO incluindo desordens características de doenças ocorrentes no tecido ósseo, o que pode ajudar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, o entendimento dos distintos fatores sobre as populações celulares e, também, a evolução temporal de cada fenótipo celular considerado. Para estes modelos, o tempo passa a ter sentido físico, ao contrário dos modelos

fenomenológicos. Outro aspecto é que nenhuma formulação deste tipo foi implementada para a obtenção espacial da morfologia do fêmur.

Os dois tipos de modelos descritos (fenomenológicos e biológicos), apresentam vantagens e desvantagens em sua utilização. A próxima seção apresenta algumas formulações que consideram a resposta óssea como ação dos distintos tipos celulares, porém agora considerando o estímulo mecânico como variável condutora para a remodelação.

2.5 MODELOS MECANOBIOLÓGICOS

A mecanobiologia é a ciência que estuda os mecanismos pelos quais os carregamentos mecânicos regulam os processos biológicos. O carregamento mecânico modula o tecido ósseo de forma morfológica e estrutural, modificando sua composição e adaptando-a ao longo do tempo. As modificações da estrutura são produzidas pelas células ósseas, que possuem a capacidade de “sentir” o estímulo mecânico e convertê-lo em uma resposta biológica. Isso ocasiona as alterações na matriz extracelular do tecido. Esse mecanismo inclui a mecanorrecepção, a mecanotransdução e a comunicação celular. Como indicado, a mecanorrecepção se refere a forma pela qual as células ósseas identificam e quantificam a deformação da matriz circundante, seja, por exemplo, por deformação própria ou, por modificações do fluxo de fluido no seu entorno induzido pela deformação. Embora existam indícios de que os osteócitos sentem esta deformação através de movimentos dos cílios de sua membrana induzidas por modificações do fluxo de fluido nos canaliculis (JACOBS, 1994), ainda falta muito para entender de maneira completa este processo. A mecanotransdução está associada à transformação do estímulo mecânico em um sinal celular, geralmente bioquímico. Por fim, a comunicação é o sistema que transmite o sinal biológico às células especializadas na execução de determinada função (osteoblastos e osteoclastos).

Nesta abordagem mecanobiológica, a BMU pode ser modelada considerando os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos e seus respectivos efeitos, ou mais fenomenologicamente considerando a BMU como um todo e o resultado efetivo das atividades de formação e reabsorção. Uma característica importantíssima é, novamente, a consideração de tempos biológicos no processo de RO, utilizando a

sequência A-R-F (ativação-reabsorção-formação), algo muito importante e não considerado nos modelos fenomenológicos.

O modelo de Huiskes et al. (2000) descreve o processo de RO de um ponto de vista mecanobiológico, para uma trabécula. O modelo matemático considera que os osteócitos são as células responsáveis pela mecanorrecepção e mecanotransdução do estímulo mecânico. Na mecanorrecepção, o osteócito funciona como um *strain gauge*, “sentindo” o nível de densidade de energia de deformação causado pela aplicação do carregamento, o qual induzirá a remodelação. No estágio da mecanotransdução, o sinal celular é dissipado ao longo da rede de osteócitos espalhados ao longo do tecido, porém atenuado pela distância. Ou seja, o estímulo é mais intenso na região no entorno do osteócito que “sentiu” o sinal mecânico. O modelo considera que há formação quando o valor do sinal é maior que o de referência. Já a reabsorção é um processo regulado pela existência de microtrincas ou pelo desuso. A primeira está associada à ideia de que osteoclastos são recrutados e ativados onde há microtrincas no tecido ósseo (ocorre um corte na rede comunicadora, o que aumenta a reabsorção). Neste estudo, utiliza-se uma geometria em microescala para a simulação da trabécula, sendo esta estimulada sob diferentes casos de carga. Os autores mostram a influência mecânica sobre o acoplamento existente entre as células de formação e reabsorção no processo de RO, algo que não é possível obter utilizando os modelos fenomenológicos, tampouco com os puramente biológicos.

Um modelo considerado peculiar, inovador e único quando publicado é o de Hazelwood et al. (2001). O modelo contempla a sequência A-R-F da BMU, onde o processo é sempre iniciado pela reabsorção, seguida da formação de novo tecido ósseo. Os autores consideram a taxa de ativação da BMU, a taxa com que a BMU progride no tecido ósseo, além da definição de dimensões para caracterizá-la, porém iguais para os tecidos trabecular e cortical. O modelo é desenvolvido com o intuito de simular a resposta de ativação da BMU conforme a formação de microdano e o desuso. A formação do microdano está associado à fadiga, embora, neste caso, sua influência sobre a degradação das propriedades do material (módulo de elasticidade) não foi considerada. O desuso foi simulado utilizando o estímulo mecânico (ver Eq. (1)) proposto por Carter et al. (1987). A variável principal do modelo é a porosidade do material, determinando sua taxa de mudança a partir da densidade de BMUs reabsorvidas ou formadas por unidade de área. O modelo é capaz de simular o

crescimento da porosidade para situações de sobrecarga (aumento rápido da formação de microdano), o que pode conduzir à fratura por estresse. Entretanto, este modelo foi utilizado somente para simulação de um modelo bidimensional de uma BMU referente ao tecido cortical apenas, o que impede, segundo Rüberg (2003), obter a distribuição de densidades do fêmur.

Embora com algumas simplificações, o modelo de Hazelwood et al. (2001) foi o primeiro a simular o comportamento do tecido ósseo com uma abordagem distinta das utilizadas até a sua publicação, associando a resposta óssea ao estímulo mecânico. Um trabalho baseado neste modelo foi o proposto por Hernandez et al. (2001). Em este caso se incorpora um novo mecanismo de formação e reabsorção do tecido ósseo, em uma geometria tridimensional e considerando, além disso, o processo de mineralização do tecido (aumento de sais, principalmente o cálcio). O modelo matemático foi desenvolvido com o intuito de simular tratamentos farmacológicos para a osteoporose. Os aspectos mecânicos são negligenciados, sendo que a modificação nas propriedades dos materiais está associada à frequência de ativação da BMU (f_{or}). Esta variável é definida como o número de BMUs formadas que aparecem na superfície em um dado volume ósseo de referência e em um intervalo de tempo predefinido, dada como

$$f_{or} = \frac{f_a}{d_{BMU} v_{BMU} \sigma_{LF}}, \quad (11)$$

sendo f_a , d_{BMU} , v_{BMU} e σ_{LF} a frequência de ativação²⁶, o comprimento, a taxa de progressão e o intervalo de atuação referentes à BMU, respectivamente. Estas variáveis estão associadas ao tipo de material simulado, variando para os tecidos cortical e trabecular.

A variável f_{or} , juntamente com a área de superfície ativa, S_v , como proposto por Martin²⁷ (1984), citado por Rüberg (2003), estão associadas à mudança na densidade de BMUs, \dot{N}_{BMU} , dada na forma

$$\dot{N}_{BMU} = f_{or} S_v. \quad (12)$$

²⁶ Essa variável está associada ao número de BMUs que passam ao longo de uma dada seção transversal.

²⁷ MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, p. 179-222, 1984

A dependência da densidade de BMUs à área de superfície ativa do tecido indica que a RO ocorre somente na superfície do osso (RÜBERG, 2003). A taxa de variação do número de BMUs em um volume de referência (Eq. (12)) é uma variável importante que está associada às taxas de formação (\dot{v}_f) e reabsorção (\dot{v}_r) do volume ósseo (v_b), seguindo o tempo biológico correspondente à cada fase do processo de remodelação e a sequência A-R-F (ativação-reabsorção-formação). A taxa de variação de volume ósseo (\dot{v}_b), em um instante t' , é determinada a partir de

$$\begin{aligned} \dot{v}_b = \dot{v}_f - \dot{v}_r = & \int_{t-T_R-T_I-T_F}^{t-T_R-T_I} \left(\int_{t'-\sigma_{LF}}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right) F_b(t') dt' \\ & - \int_t^{t-T_R} \left(\int_{t'-\sigma_{LF}}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right) F_c(t') dt'. \end{aligned} \quad (13)$$

A partir da Eq. (13), pode-se concluir que a taxa de variação do volume ósseo (\dot{v}_b) é obtida a partir da histórico de modificações da densidade da BMU, que varia com o tempo de atuação e os períodos de formação (T_F) e reabsorção (T_R). Outro tempo considerado é o intervalo denominado tempo de reversão (T_I)²⁸. Na mesma equação, a integral interna está associada ao número de BMUs por unidade de volume, para ambos os processos, no tempo t' . Já a integral externa determina a modificação do volume ósseo devido à formação e à reabsorção ósseas. As variáveis F_b e F_c são parâmetros relacionados à formação e à reabsorção, respectivamente.

O modelo de Hernandez et al. (2001) é o primeiro a considerar o processo de mineralização e sua influência sobre o módulo de elasticidade. A Eq. (13) apresenta uma metodologia, para determinação da taxa de evolução do volume ósseo, totalmente distinta dos modelos apresentados anteriormente. Entretanto, ainda não há interação mecânica, nem tampouco a consideração do acúmulo de microdano, nem sua reparação.

O microdano é um fator importante para o processo de RO, sendo associado à degradação das propriedades do tecido, atuando também na quebra dos canais de sinalização dos osteócitos, o que aumenta o nível de reabsorção local (BURN; ALLEN, 2014).

²⁸ Tempo necessário para que aconteça a mudança da atividade osteoclástica para a osteoblástica.

Taylor e Lee (2003) desenvolveram um modelo que simula o acúmulo e o reparo de microdano no tecido ósseo, modelando cada micro trinca explicitamente. O conceito das BMUs também é utilizado, sendo as responsáveis pelo reparo de microdano no tecido. Os autores simulam diferentes condições de contorno, conseguindo descrever o mesmo comportamento de tecido ósseo morto obtido em testes laboratoriais, incluindo a estimativa de número de ciclos para a falha e o número e comprimento das microtrincas durante testes de fadiga.

Outro ponto muito importante é a capacidade de predição de fratura por estresse físico, uma situação que aparece quando o acúmulo de microdano é mais rápido que a reparação. Outro estudo desenvolvido com o intuito de simular o acúmulo e reparo de microdano com objetivos de prever fraturas por estresse foi apresentado por Taylor et al. (2004).

Conforme as informações postas anteriormente, são vários os aspectos biológicos e mecânicos associados à RO. Mecanicamente, o estímulo mecânico e o acúmulo de microdano, associados ao carregamento externo, são fatores que influenciam a sinalização celular para o início do processo. Biologicamente, após a sinalização “sentida” pelos osteócitos, inicia-se o estágio de reabsorção seguido pela formação óssea, respeitando os tempos biológicos atrelados a cada um. A reabsorção óssea está atrelada ao reparo do microdano, sendo esse fenômeno essencial na manutenção das propriedades do tecido ósseo a longo prazo. Outro fator biológico é a mineralização do tecido, com influência decisiva na densidade mineral óssea, o ganho de sua rigidez (aumento do módulo de elasticidade) e que também atua no reparo de microdano. Todos esses aspectos, deveriam ser considerados em um modelo que descreva, de uma forma geral, a interação entre os ambientes mecânico e biológico.

Com base nisso, o trabalho de Rüberg et al. (2005) (APÊNDICE B) propõem um modelo contínuo que contempla a simulação de todos os itens citados acima. No modelo, o ambiente biológico é descrito através da atividade da BMU, de uma maneira muito similar à apresentada por Hernandez et al. (2001). Do ponto de vista mecânico, consideram-se o acúmulo e o reparo de microdano, possibilitando a predição de fraturas por estresse no tecido ósseo. O acoplamento dos ambientes mecânico e biológico é realizado através da introdução de uma variável, denominada sinal (S), que é determinada a partir do estímulo mecânico (ξ) e do nível de microdano (d), na forma

$$S = \frac{\xi}{\xi + c} (1 - d)^a, \quad (14)$$

onde c e a são parâmetros do modelo (APÊNDICE B) relacionados ao efeito do estímulo mecânico na RO e à efetividade do estado atual de microdano, respectivamente. Vale ressaltar que o estímulo mecânico ξ é avaliado de forma fenomenológica. O modelo contempla regiões de formação, reabsorção e de equilíbrio (zona morta).

Ao contrário que em Hernandez et al. (2001), onde não considera a influência da ação mecânica sobre a densidade das BMUs, \dot{N}_{BMU} , Rüberg et al. (2005) associam o sinal mecânico à frequência de originação de BMUs, f_{or} , na forma

$$f_{or} = f_{bio}(1 - S). \quad (15)$$

onde f_{bio} é um parâmetro biológico. Nota-se na Eq. (15) o efeito inibitório do sinal sobre a frequência de originação das BMUs. Esse efeito, como posto por Martin (2000), está associado à interrupção da comunicação entre as células que “sentem” o sinal mecânico. Assim:

- quando o microdano é máximo, não há comunicação entre as células, o que aumenta o nível de reabsorção óssea (como o caso de sobrecarga, onde o reparo é menor que o acúmulo de microdano);
- quando não há estímulo mecânico, não há sinal transmitido (caso de desuso), o que também aumenta a reabsorção; e
- quando há um aumento do sinal, há formação de tecido ósseo.

A variação da densidade das BMUs, \dot{N}_{BMU} , pode ser escrita como Hernandez et al. (2001)

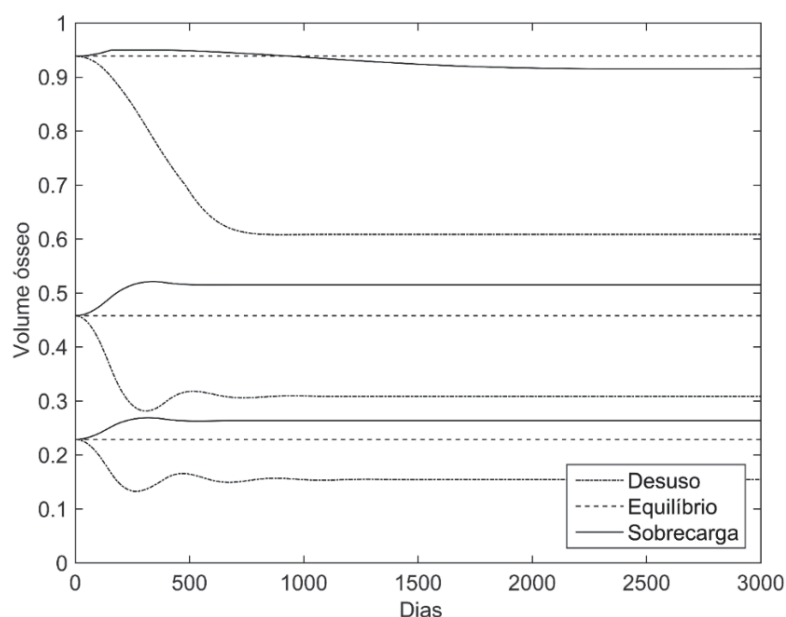
$$\dot{N}_{BMU} = f_{or} S_v. \quad (16)$$

O modelo considera, também, a mineralização do tecido ósseo, em duas fases, sendo a primeira muito rápida (considerada como instantânea no modelo), enquanto que a segunda é mais longa, levando anos para completar-se. Outro aspecto considerado é o de adaptação do estímulo de referência ao longo do tempo.

O modelo de Rüberg et al. (2005) permite simular o comportamento de diferentes tipos de tecido (osteoporótico, trabecular e cortical), sob diferentes solicitações mecânicas (desuso, equilíbrio, formação de tecido e sobrecarga), como pode ser visto na FIGURA 10. Nota-se que o comportamento tecidual é distinto para cada um dos estímulos aplicados e que as taxas de reabsorção são maiores que as de formação. A associação com a área de superfície ativa indica que o tecido trabecular apresenta uma maior atividade celular. Além disso, pode-se notar a influência do acúmulo de microdano para o tecido cortical quando sujeito à sobrecarga. O resultado prediz, neste caso, a possibilidade de aparecimento de uma futura fratura por estresse mecânico. O modelo também foi aplicado a um fêmur bidimensional, simulando o processo de RO, partindo de uma distribuição heterogênea de densidades. Por fim, um exemplo bidimensional referente à ATQ é simulado apresentando resultados condizentes com acompanhamentos clínicos e caracterizando efetivamente o efeito de *stress shielding* proximal. O modelo de Rüberg et al. (2005) é apresentado, em sua totalidade, no APÊNDICE B desta tese. A sua implementação foi realizada com intuito de comparação dos resultados obtidos com o modelo utilizado na tese.

Uma extensão do trabalho de Rüberg et al. (2005) foi apresentada por Martínez-Reina et al. (2008). Os autores modificam a determinação do microdano e da mineralização do modelo original, com o intuito de simular importantes aspectos do processo de RO, como o reparo do microdano causado por fadiga e o mecanismo com o qual o tecido ósseo modifica o equilíbrio de minerais essenciais existentes no organismo. Os autores hipotetizam que tais aspectos são interconectados e supõem que a porção mineral reduz as propriedades de fadiga do tecido quando se aumenta o número de microtrincas em regiões hipermineralizadas. Assim, níveis altos de microdano aumentam a atividade celular (remodelação) e a recuperação de sais minerais para tais áreas. Os autores mostram que o acoplamento entre o microdano e a mineralização influencia diretamente na recuperação de cálcio, pela matriz óssea, de maneira ótima, já que o tecido ósso reabsorvido apresenta alta concentração do mineral. Outro ponto é que o tecido ósseo mantém sempre níveis fisiológicos de mineralização. Por fim, este acoplamento permite a obtenção de uma distribuição homogênea de cálcio.

FIGURA 10 – SIMULAÇÃO CONSIDERANDO DIFERENTES TECIDOS ÓSSEOS SUJEITOS A DIFERENTES CARREGAMENTOS



FONTE: adaptado de Rüberg et al. (2005).

Outra extensão do trabalho de Rüberg et al. (2005) foi apresentado por Martínez-Reina et al. (2009). Neste estudo, quantifica-se também a orientação dos poros criador pelas BMUS, o que permite quantificar a dependência direcional das propriedades mecânicas do tecido. Também se considera a anisotropia do microdano em um modelo de dano contínuo anisotrópico completo. Por fim, a anisotropia do tecido ósseo está associada às orientações dos poros e do dano. Ambos, juntamente com os níveis de porosidade e de conteúdo mineral, influenciam diretamente as propriedades mecânicas do material. A aplicação deste modelo permite a simulação de mudanças temporais na direcionalidade estrutural do tecido, em tempos fisiológicos e realísticos.

Como consequência de todo o que foi escrito anteriormente nesta seção, pode-se dizer que o modelo de Rüberg et al. (2005) e as extensões posteriores de Martínez-Reina et al. (2008) e Martínez-Reina et al. (2009), apresentaram uma metodologia capaz de simular os aspectos mecanobiológicos mais importantes do tecido ósseo. Entretanto, a mecanorrecepção e a mecanotransdução ainda são modeladas de forma bastante fenomenológica. Neste sentido, a próxima seção apresenta alguns trabalhos voltados à tentativa de simular como uma célula “sente” o estímulo mecânico e como este é transformado em sinais bioquímicos e que é transmitido às células vizinhas. Aqui, o estímulo mecânico controla todo o processo.

2.6 MODELOS QUIMOMEKANOBIOLOGICOS

A RO é conduzida por ações complexas de diferentes populações celulares e fatores bioquímicos, que são sensíveis aos carregamentos externos aplicados (CARTER, 1987; SCHEINER et al., 2013). A atividade celular é muito influenciada pelos osteócitos, cuja origem são os osteoblastos e que se encontram embebidos na matriz óssea, formando uma extensa rede de comunicação entre tais células, capaz de responder a estímulos mecânicos (como a deformação) e bioquímicos (hormônios e citocinas²⁹ locais). Ambos os estímulos são subsequentemente “transformados” em outros sinais bioquímicos que regulam o comportamento celular da BMU (SCHEINER et al., 2013). Os modelos apresentados nesta seção estão associados à modelagem da mecanorrecepção do tecido ósseo e sua mecanotransdução.

O modelo quimomecanobiológico de Scheiner et al. (2012), e também utilizado nos trabalhos seguintes Scheiner et al. (2013) e Pivonka et al. (2013), apresenta uma abordagem multiescala para simulação do comportamento do tecido cortical. Para eles, considera:

- A descrição da BMU e dos fatores bioquímicos apresentados por Pivonka et al. (2008). O modelo inclui a evolução dos osteoblastos responsivos, dos osteoblastos ativos, dos osteoclastos e do volume ósseo. Ainda, equações de Hill são utilizadas para a descrição dos fatores bioquímicos: RANKL, OPG, RANK, PTH e TGF- β .
- Utiliza a descrição multiescala proposta por Hellmich et al. (FRITSCH; HELLMICH, 2007, HELLMICH et al., 2004, HELLMICH; ULM, 2002) que estima as propriedades de rigidez, resistência e poroelásticas do tecido ósseo. Essa abordagem considera a organização hierárquica do tecido. As propriedades são determinadas a partir do volume ósseo, das propriedades mecânicas e as porcentagens das diferentes frações dos constituintes que formam o material na microescala. Leis de localização e homogeneização são aplicadas para a determinação das propriedades na macroescala;
- A densidade de energia de deformação na microescala é utilizada como estímulo mecânico (fenomenológica) atuando diretamente sobre as

²⁹ Termo empregado para a designação de moléculas que emitem sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes.

populações celulares de osteoblastos precursores e osteoclastos (mecanorregulador);

- O elemento de volume representativo é composto por duas fases: a matriz óssea e um espaço poroso vascular. Essa última fase é considerada preenchida com um fluido semelhante à água.

No modelo de Scheiner et al. (2012), é adicionado um mecanismo de mecanorrecepção anabólico (Π_{act,OB_P}^{mech}), que controla a proliferação de osteoblastos precursores na forma

$$\frac{dC_{OB_P}}{dt} = D_{OB_u} C_{OB_u} \pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta} + P_{OB_P} C_{OB_P} \Pi_{act,OB_P}^{mech} - D_{OB_P} C_{OB_P} \pi_{rep,OB_P}^{TGF-\beta}. \quad (17)$$

Na Eq. (17), D_{OB_u} e D_{OB_P} denotam as taxas de desvinculação de osteoblastos progenitores e osteoclastos precursores, respectivamente. P_{OB_P} é a taxa de proliferação de osteoblastos precursores. C_{OB_u} e C_{OB_P} são as populações de células estromais da medula óssea e pré-osteoblastos, respectivamente. $\pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta}$ e $\pi_{rep,OB_P}^{TGF-\beta}$ são funções associadas aos efeitos de ativação e repressão que regulam a diferenciação osteoblástica devido ao TGF- β . Por fim, Π_{act,OB_P}^{mech} é a função fenomenológica que mecanorregula a proliferação de pré-osteoblastos e que é dada por

$$\Pi_{act,OB_P}^{mech} = \tilde{\Pi}_{act,OB_P}^{mech} \left[1 + \lambda \left(\frac{\Psi_{bm}}{\tilde{\Psi}_{bm}} - 1 \right) \right]. \quad (18)$$

Com $\tilde{\Pi}_{act,OB_P}^{mech}$ o mínimo valor permitido da função, Ψ_{bm} a densidade de energia de deformação na microescala e $\tilde{\Psi}_{bm}$ o valor de estímulo de referência. Por fim, λ é a velocidade com que ocorre a taxa de proliferação.

Já o mecanismo de mecanorrecepção catabólico (π_{act,OC_P}^{RANKL}) se produz via modulação do sistema RANK-RANKL-OPG. Insere-se tal mecanismo na forma

$$\frac{dC_{OC_a}}{dt} = D_{OC_P} C_{OC_P} \pi_{act,OC_P}^{RANKL} - A_{OC_a} C_{OC_a} \pi_{act,OC_a}^{TGF-\beta}, \quad (19)$$

onde D_{OC_p} é a taxa de diferenciação dos osteoclastos precursores, A_{OC_a} a taxa de apoptose dos osteoclastos ativos, C_{OC_p} e C_{OC_a} são as concentrações dos osteoclastos precursores e ativos, respectivamente. $\pi_{act, OC_a}^{TGF-\beta}$ é a função de ativação associada ao efeito de ativação que regula a apoptose osteoblástica devido ao TGF- β . Por fim, a função mecanoreguladora catabólica é influenciada mecanicamente e atua aumentando a produção de RANKL no sistema, o que gera o aumento da reabsorção óssea. Diferentes situações são simuladas para o volume de elemento representativo referente ao tecido cortical como, por exemplo, o comportamento do tecido nas condições de micro gravidade e devido à osteoporose pós-menopausa. Os resultados apresentam níveis de reabsorção condizentes com resultados experimentais. Além disso, utiliza um estímulo mecânico fenomenológico, embora determinado na microescala.

Uma extensão do modelo foi proposta por Pivonka et al. (2013). Nela, os autores consideram a área de superfície ativa do tecido ósseo, propondo uma equação semelhante ao polinômio de 5º grau de Martin³⁰ (1984), citado por Rüberg (2003), porém utilizando a fração de volume vascular, do elemento de volume representativo, para quantificá-la.

Outros estudos desenvolvidos, utilizando abordagens similares aos apresentados por Scheiner et al. (2012), Scheiner et al. (2013) e Pivonka et al. (2013), são os de Daniel (2013) e Mercuri (2013). Os autores estimulam a proliferação de osteoblastos responsivos e a produção de RANKL conforme o nível de estímulo mecânico. Daniel (2013) avalia o efeito das porções deformativa e esférica do estímulo sobre a evolução das populações celulares associadas ao processo de RO. Mercuri (2013) desenvolve um modelo micromecânico para a descrição dos tecidos ósseos trabecular e cortical. Ambos os estudos são aplicados à uma geometria bidimensional do fêmur humano.

Klika et al. (2013) apresentam um complexo modelo quimomecanobiológico de RO, considerando a influência do acúmulo e reparo do microdano (RÜBERG et al., 2005), a mineralização (MARTÍNEZ-REINA et al., 2008) sobre a BMU, descrita pelas populações de osteoblastos e osteoclastos. Em este caso, consideram-se distintos

³⁰ MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, p. 179-222, 1984

fatores bioquímicos que influenciam o comportamento das populações celulares como o sistema RANK-RANKL-OPG, o PTH, o estrógeno e o NO. Considera também que o acúmulo de microdano está diretamente associado à produção de RANKL do sistema, o que aumenta o nível de reabsorção. Assim como Rüberg et al. (2013), o modelo é capaz de simular diferentes tipos de tecido ósseo (cortical, trabecular e osteoporótico), sob influência de diferentes condições de carregamento (desuso, equilíbrio e sobrecarga). O modelo foi aplicado a uma geometria bidimensional do fêmur humano.

Outro modelo quimomecanobiológico foi apresentado por Hambli (2014). Neste, customiza-se a modelagem da BMU apresentada por Komarova et al. (2003), considerando o efeito combinado entre estímulo mecânico e microdano para o controle dos sinais parácrinos e autócrinos. Também são considerados o acúmulo e reparo de microdano, a ação da mineralização, a porosidade e a evolução das propriedades do material. A formulação utiliza um princípio de acomodação celular, segundo o qual, o estímulo mecânico de referência não é constante, mas adaptativo e dependente do histórico de carregamento. No modelo, o autor considera que os osteócitos sentem o estímulo mecânico e o difundem às regiões vizinhas. Para a quantificação do estímulo mecânico, o autor utiliza a densidade de energia de deformação, que se compara com um valor de referência. O estímulo possui uma maior intensidade no local onde foi gerado e dissipa sua intensidade para as células vizinhas. O acúmulo e reparo de microdano influenciam diretamente as propriedades do tecido ósseo. As mesmas equações e parâmetros são aplicados para o tecido cortical e trabecular. Entretanto, para distinguir a atividade da BMU, a constante referente à quantificação da porção reabsorvida do processo (atividade osteoclástica) é diminuída em 10 vezes para o tecido cortical. Este artifício está associado à quantidade de tecido remodelado por ano que, para o tecido trabecular e cortical, está em torno de, aproximadamente, 25 e entre 2 e 3%, respectivamente. O autor aplica este modelo à uma geometria bidimensional do fêmur, iniciando a simulação com uma distribuição heterogênea de densidades.

Lerebours et al. (2016) propõem uma nova abordagem de modelagem multiescala do processo de RO combinando e estendendo vários modelos matemáticos em uma estrutura consistente. Essa estrutura permite:

- a consideração de interações bioquímicas e celulares na remodelação óssea na escala celular (PIVONKA et al., 2008);

- a evolução das propriedades do material na escala tecidual com base nas atividades de remodelação das células ósseas reguladas pelo ambiente mecânico (SCHEINER et al., 2013) e disponibilidade da superfície óssea (PIVONKA et al., 2013);
- a determinação das distribuições de tensões e deformações da escala de tecidos para a escala microestrutural por uma combinação da teoria generalizada de vigas e homogeneização micromecânica.

Os autores aplicam este modelo quimomecanobiológico para simulação de uma seção transversal da diáfise femoral, o que é uma evolução quando comparado aos modelos, do mesmo grupo de pesquisa, apresentados anteriormente (SCHEINER et al., 2012; SCHEINER et al., 2013; PIVONKA et al., 2013), que simulam o comportamento em um elemento de volume representativo com propriedades do tecido ósseo. A aplicação do modelo permite a simulação temporal considerando casos de osteoporose e desuso. Em ambos os casos, visualizam-se a reabsorção óssea endocondral, a redução da espessura cortical e a expansão da cavidade medular, de acordo com resultados experimentais.

Pastrama et al. (2018) desenvolveram um modelo poromicromecânico para a simulação do comportamento do tecido ósseo, submetido ao desuso e à sobrecarga. O modelo considera o tamanho e o formato do poro, considerando eventos biológicos como bioquímicos. O carregamento utilizado é resultado da combinação da frequência de aplicação com a amplitude de pico das deformações macroscópicas sobre o tecido. Tal solicitação é associada às funções que regulam a proliferação da população de pré-osteoblastos e de formação de RANKL no sistema.

Martin et al. (2019) apresentaram um robusto modelo multiescala que incorpora a resposta bioquímica do osteócito. A teoria mecanostática de Frost é quantitativamente incorporada ao modelo, através de funções que controlam os níveis de NO e esclerostina. Para controlar as populações celulares, os autores utilizam o sistema de sinalização RANK-RANKL-OPG, sendo modulado pelo PTH e o NO de forma contínua. Outro sistema utilizado é o Wnt³¹, o qual é descrito através da

³¹ Wnts compõem uma família de proteínas que participam da regulação dos processos de diferenciação celular, proliferação e apoptose e, através desses mecanismos, são de fundamental importância para o desenvolvimento e a homeostase do organismo como um todo. Conforme Martin

vinculação entre Wnt, esclerostina e os receptores LRP5/6³². Em ambas as situações, o estímulo mecânico está associado fenomenologicamente à densidade de energia de deformação na matriz óssea (microescala). Os autores investigam os efeitos das mudanças do carregamento mecânico e do ambiente hormonal no equilíbrio do tecido ósseo.

Por fim, recentemente, Bahia e colegas (2020) desenvolvem uma estrutura multiescala e farmacocinética para a simulação do comportamento do processo de RO. Os autores utilizam estímulos mecânico e de fármacos como variáveis condutoras do processo. O estímulo mecânico está associado à proliferação da população de osteoblastos responsivos e ao aumento da concentração de RANKL. O estímulo farmacológico também estará atuando diretamente nesta última variável.

Os trabalhos apresentados nesta seção mostram diferentes formas de modelagem dos fenômenos de mecanorrecepção e mecanotransdução entre as células. Entretanto, a aplicação direta do estímulo mecânico sobre a proliferação de populações celulares ou a associação com o aumento da produção de RANKL ainda é de caráter fenomenológico. Com exceção do trabalho de Klika et al. (2013), não se consideram o acúmulo e reparo de dano no processo de remodelação, o qual é um fator importante tanto na simulação como na manutenção/degradação das propriedades mecânicas. Ainda com exceção à Daniel (2012), Klika et al. (2013), Mercuri (2013), Hambli (2014) e Bahia et al (2020), nenhum outro modelo foi aplicado à geometria de um osso largo como o fêmur, mesmo que em um modelo bidimensional e, tampouco, à uma condição de adaptação óssea em torno de uma prótese. Os modelos foram descritos, em sua maioria, à simulação do tecido ósseo cortical, modelado em uma estrutura multiescala. Todos estes fatores são levados em consideração no modelo que é apresentado no Capítulo 3 desta tese.

Como apontado, a adaptação do tecido ósseo, no entorno de uma prótese, é uma ótima forma de avaliação de um modelo de RO. Desta forma, este tópico é discutido na próxima seção, embora restrito à adaptação em torno de uma prótese femoral.

et al. (2019), a sinalização Wnt é um mecanismo para o aumento da formação de tecido ósseo durante a estimulação mecânica.

³² Proteínas 5 e 6 relacionadas ao receptor de lipoproteína de baixa densidade.

2.7 SIMULAÇÕES DO PROCESSO DE ADAPTAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO

O principal efeito causado pela instalação de uma prótese em um fêmur é o *stress shielding*. Esse fenômeno é induzido pela mudança do carregamento (distribuição de tensões) aplicado sobre o fêmur após a instalação. Anteriormente ao procedimento cirúrgico, o carregamento é transmitido ao fêmur em toda a sua seção transversal. Após a instalação, o carregamento da cabeça femoral passa a ser aplicado sobre a prótese que transmite o esforço, ao tecido hospedeiro, por meio de forças de cisalhamento ao longo da interface osso-prótese. A segunda condição apresenta esforços de menor intensidade quando comparada a primeira. Como resultado, tem-se uma reabsorção óssea proximal progressiva e um aumento de densidade na região distal ao redor do componente, como apresentado em diversos acompanhamentos clínicos publicados (MCLAUGHLIN; LEE, 1997; MALONEY et al., 2002; BRODNER et al., 2004; KIM et al., 2007; BOSCHIN; ALENCAR, 2007; SANDIFORD et al., 2013; MCLAUGHLIN; LEE, 2014; PETIS et al., 2015). O ganho de densidade distal indica falta de ancoramento proximal, enquanto que a redução do estímulo mecânico na região proximal conduz a uma condição de reabsorção óssea. Com a perda de densidade na região proximal, a região distal passa a encarregar-se do suporte do carregamento na cabeça femoral. A reabsorção proximal pode aumentar o risco de fratura tanto para o tecido ósseo como para o componente.

Um modelo de RO pode simular o comportamento do tecido ósseo após a instalação do componente. Em este caso, o modelo se torna uma valiosa ferramenta de avaliação clínica para o desenvolvimento de próteses (GARCÍA et al., 2002; DICKINSON, 2014). Vários são os modelos desenvolvidos que apresentam resultados nesta situação (HUISKES et al., 1989; WEINANS et al., 1992; DOBLARÉ; GARCÍA, 2001; HERRERA et al., 2008; SCANNEL; PRENDERGAST, 2009; YAN et al., 2011; KWON et al., 2013; LEVADNYI et al., 2017) e que podem ser comparados entre si e com resultados experimentais. Em geral, os resultados apresentam o efeito característico do *stress shielding*, porém em níveis altos que na realidade.

Um aspecto que a grande maioria dos modelos de RO, com exceção do estudo de Dickinson (2014), não consegue representar é o efeito de *loss-recovery*³³

³³ Ocorre perda de densidade óssea em algumas regiões do fêmur após a instalação do componente. Essa perda inicial é seguida de uma tendência de formação de tecido novo (Dickinson, 2014). Essa

nas regiões medial e distal do fêmur operado. O autor realiza modificações no modelo de Huiskes et al. (1987) e avalia diferentes processos de recuperação pós-cirúrgica do fêmur. Dickinson (2014) associa o ganho de densidade óssea ao modo como o indivíduo realiza sua recuperação, o que permite a simulação do efeito. De um ponto de vista fisiológico, outro fator que pode estar associado é a mineralização do tecido ósseo. Durante tal processo, há um ganho de rigidez devido à produção de sais minerais (principalmente o cálcio) ao longo da sua segunda fase. Esse ganho de rigidez, aumenta o nível de densidade mineral do tecido. O efeito de *loss-recovery* comprova novamente que o comportamento do tecido ósseo não depende somente da ação mecânica a que está sujeito.

2.8 CONTRIBUIÇÕES DA TESE

O processo de RO não está associado apenas à solicitação mecânica. Tampouco está associado somente aos ambientes biológico e/ou bioquímico. Como foi descrito anteriormente, a RO está associada a uma resposta celular, decorrente da interação conjunta mecânica e/ou bioquímica, com o subsequente recrutamento das células especializadas, através da liberação de fatores bioquímicos. Um importante fator é o sistema RANK-RANKL-OPG que controla tanto a população de osteoblastos como osteoclastos (PIVONKA et al., 2010, BOYCE; XING, 2007, LEMAIRE et al., 2004, KOMAROVA et al., 2003). Além disso, tanto o estímulo mecânico como o microdano são sinais fundamentais no processo. O microdano rompe a comunicação da rede de osteócitos e reduz a rigidez e resistência do tecido ósseo. Quando se acumula o microdano, produz-se um aumento do nível de reabsorção óssea local, que provoca sua reparação progressiva. Isso reduz a possibilidade de aparecimento de futuras fraturas por estresse³⁴ (BURR; ALLEN, 2014, RÜBERG et al., 2005). Mais do que tais interações, o tecido ósseo é anisotrópico, modificando-se, não apenas ponto a ponto do tecido, mas também ao longo do tempo, devido à ação do processo de RO (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Na descrição dos modelos nas seções anteriores, com exceção aos modelos fenomenológicos de Carter et al (1987), Cowin et al. (1992),

tendência ocorre, principalmente, para as zonas 1, 3, 4 e 5 de Gruen. Em alguns casos, o fenômeno ocorre, também, para as zonas 2 e 6. Ver FIGURA 19.

³⁴ O termo estresse está associado à fadiga causada ao tecido ósseo devido o carregamento cíclico aplicado.

Jacobs et al. (1997) e Doblaré; García, (2002), e do modelo mecanobiológico de Martínez-Reina et al. (2009), nenhum outro simula o comportamento anisotrópico do tecido ósseo.

As principais contribuições da tese estão associadas ao desenvolvimento de um modelo matemático e sua implementação computacional que permita a simulação do comportamento do tecido ósseo (cortical e trabecular). Para isso, consideram-se os ambientes mecânico, biológico e químico e suas interações (mecanotransdução do sinal mecânico aos fatores químicos que controlam a atividade celular) e a anisotropia do osso, visto que os demais modelos quimomecanobiológicos não apresentam esta propriedade que é essencial do tecido. Ou seja, um modelo quimomecanobiológico e anisotrópico de RO.

A versão isotrópica do modelo foi desenvolvida em parceria com a *Universidad de Zaragoza* (Espanha) e a *Sahand University of Technology* (Irã) durante o período de estágio doutoral realizado na cidade de Zaragoza, sob orientação do Professor Dr. Manuel Doblaré Castellano. Já a anisotropia foi implementada em parceria com a Universidad de Zaragoza.

Na versão isotrópica do modelo quimomecanobiológico, o modelo de BMU apresentado por Lemaire et al. (2003) é utilizado. Neste, as populações de osteoblastos responsivos, osteoblastos ativos e osteoclastos são controladas pelo sistema RANK-RANKL-OPG, pelas ações duais do TGF- β e PTH. Tais fatores são descritos por equações químicas, dependentes de taxas de vinculação e desvinculação entre receptores e ligantes. A parte mecânica é descrita conforme o modelo mecanobiológico de Rüberg et al. (2005), considerando suas formulações para o acúmulo e reparo de microdano, o estímulo mecânico, a sinalização, a mineralização e a descrição do módulo de elasticidade.

Para o desenvolvimento do modelo quimomecanobiológico, aqui utilizado, parte-se das seguintes premissas:

1. A RO está associada à superfície ativa do tecido ósseo. Nesse sentido, os tecidos cortical e osteoporótico apresentam menor atividade celular quando comparado ao trabecular.

2. As concentrações locais dos fatores bioquímicos, associadas à área de superfície ativa do tecido ósseo (MARTIN³⁵ (1984), citado por Rüberg (2003)), controlam o processo de RO.
3. O modelo de BMU aqui empregado é similar ao apresentado por Lemaire et al. (2003), onde são consideradas as populações celulares de osteoblastos responsivos, osteoblastos ativos e osteoclastos moduladas pelo sistema RANK-RANKL-OPG e pelas ações duais do TGF- β e PTH.
4. O sinal mecânico é determinado a partir de uma ação conjunta do estímulo mecânico e do microdano que, conforme Martin (2000), apresenta um efeito inibitório da atividade celular no processo.
5. O sinal mecânico (mecanotransdução) é atuante sobre as taxas de vinculação e desvinculação do sistema RANK-RANKL-OPG, seguindo as ideias de Bell (1978). Tal sistema está associado à modulação das populações de osteoclastos e osteoblastos.

A extensão do modelo de RO proposto à consideração de anisotropia é formulada seguindo a metodologia de Doblaré e García (2002), aplicando os conceitos da mecânica do dano contínuo. Para o seu desenvolvimento são adotadas as seguintes premissas:

1. A porosidade do material é considerada como um caso particular de dano, tanto em direção como magnitude. Entretanto, em um processo distinto do acúmulo e reparo de microdano;
2. O critério de remodelação deve ser consistente com a versão isotrópica do modelo. Ou seja, o critério está relacionado às distintas regiões de formação e reabsorção e um único ponto representa a homeostase;
3. A anisotropia está diretamente relacionada à taxa de variação direcional do volume ósseo.

³⁵ MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, p. 179-222, 1984

3 METODOLOGIA

Pesquisas recentes tem mostrado que osteoclastos não somente estão vinculados ao processo de reabsorção óssea, mas também são efetivos na atividade osteoblástica (BOYCE; XING, 2007). Além disso, a apropriada produção e funcionalidade da população osteoclástica depende do sistema RANK-RANKL-OPG (PIVONKA et al., 2008; BOYCE; XING, 2007; LEMAIRE et al., 2004). A ideia central da abordagem quimomecanobiológica de RO é combinar a ação derivada do estímulo mecânico com o sistema RANK-RANKL-OPG e, assim, predizer a atividade celular associada a uma BMU. Esta define a ação combinada de osteoblastos e osteoclastos, sendo responsável pela manutenção do equilíbrio fisiológico e a adaptação do tecido ósseo devido o carregamento aplicado. Este Capítulo objetiva a apresentação do modelo de RO empregado neste trabalho. Para tanto, este é dividido em seções que apresentam, respectivamente, as equações do sistema bioquímico, a sinalização acoplada ao ambiente celular, o modelo para determinação do microdano e a mineralização do tecido ósseo. Realiza-se também uma primeira proposta de extensão do modelo para incorporar a anisotropia do tecido ósseo, que é desenvolvida seguindo os conceitos apresentados por Doblaré e García (2002).

3.1 SISTEMA BIOQUÍMICO

A descrição do processo bioquímico utilizado no desenvolvimento do modelo de RO é similar à abordagem de Lemaire et al. (2004). Esse modelo descreve a BMU utilizando três equações diferenciais para simulação da evolução temporal de três tipos celulares: osteoblastos responsivos (R), osteoblastos ativos (B) e osteoclastos (C). Uma quarta equação descreve a evolução temporal do volume ósseo (v_b), conforme sugerido por Pivonka et al. (2008).

O modelo bioquímico utiliza o eixo RANK-RANKL-OPG para controle das populações celulares. O RANKL, expresso pelos osteoblastos (B) e células estaminais, liga com o seu receptor, RANK, na superfície dos osteoclastos (C) e seus percussores e, assim, influencia a diferenciação e ativação dos osteoclastos (C). O OPG é produzido e liberado pelos osteoblastos (B) e regula negativamente a ação do RANKL. Ou seja, o OPG protege o tecido ósseo de níveis excessivos de reabsorção óssea através da vinculação com o RANKL e diminui a interação entre RANKL e

RANK. Outras considerações do modelo de Lemaire et al. (2004) são as utilizações dos hormônios reguladores TGF- β e PTH. O TGF- β é liberado pelos osteoclastos (C) na reabsorção óssea e influencia a apoptose dessa célula (PIVONKA et al., 2008; LEMAIRE et al., 2004). Além disso, atua ativamente na proliferação osteoblástica e inibe a apoptose dos osteoblastos (B). Já o PTH possui efeitos catabólicos e anabólicos. Esse hormônio estimula e inibe as produções de RANKL e OPG, respectivamente. O PTH é o principal hormônio regulador do nível cálcio no tecido e da RO (LEMAIRE et al., 2004).

A seguinte descrição matemática dos processos relacionados com o comportamento da BMU segue os trabalhos de Pivonka et al. (2008) e Lemaire et al. (2004). As equações descrevem a evolução temporal dos osteoblastos responsivos (R), osteoblastos ativos (B), osteoclastos ativos (C) e do volume ósseo (v_b). O seguinte sistema de equações diferenciais é utilizado para a caracterização da BMU:

$$\frac{dR}{dt} = D_R \pi_{TGF-\beta} - \frac{D_B}{\pi_{TGF-\beta}} R, \quad (20)$$

$$\frac{dB}{dt} = \frac{D_B}{\pi_{TGF-\beta}} R - k_b B, \quad (21)$$

$$\frac{dC}{dt} = D_C \pi_{RANKL} - D_A \pi_{TGF-\beta} C, \quad (22)$$

e

$$\frac{dv_b}{dt} = \dot{v}_f - \dot{v}_r = k_{form} B - k_{rec} C. \quad (23)$$

Nestas equações, $\pi_{TGF-\beta}$ e π_{RANKL} são as funções que descrevem a influência do TGF- β e RANKL na RO, respectivamente. D_R é a taxa de diferenciação de osteoblastos progenitores em osteoblastos responsivos (R), D_B é a taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos (R) em osteoblastos ativos (B), k_b é a taxa de apoptose de B , D_C é a taxa de diferenciação de osteoclastos precursores em osteoclastos ativos (C) e D_A é a taxa de apoptose de C causadas pela influência de TGF- β . Por fim, \dot{v}_f e \dot{v}_r são as taxas de formação e reabsorção de volume ósseo, sendo determinados a partir das concentrações de B e C e das taxas constantes de formação e reabsorção k_{form} e k_{rec} , respectivamente. A taxa constante k_{form} é determinada para cada ponto de integração do domínio analisado, sendo igual ao quociente da divisão entre osteoclastos e osteoblastos (C/B).

Observa-se a ação dual do TGF- β na atividade da BMU, promovendo a diferenciação de R e inibindo a diferenciação de R em B e a promoção da apoptose osteoclástica. Conforme realizado por Lemaire et al. (2004), considera-se a liberação de TGF- β sistêmica e sua concentração é proporcional à população de osteoclastos ativos (C). Com isso, a função que descreve TGF - β é dada na forma

$$\pi_{TGF-\beta} = \frac{\alpha_{TGF-\beta}C + C^0}{\alpha_{TGF-\beta}C + C^S}. \quad (24)$$

Na Eq. (24), $\alpha_{TGF-\beta}$ é a relação entre os valores inicial e atual do volume ósseo (v_{b_0}/v_b). Aqui, ao contrário de Lemaire et al. (2004), o TGF - β depende do valor atual do volume ósseo v_b , enquanto que na formulação original, $\alpha_{TGF-\beta}$ se mantém igual a 1 ao longo de todo o processo. Também na Eq. (24), C^S é uma constante associada à população dos osteoclastos, C^0 é uma função dependente das constantes C^S e f_0 , sendo que esta última variável é definida como uma proporção fixa. A determinação de C^0 é dada pelo produto das duas constantes (C^S e f_0).

O RANKL é um ligante presente na superfície celular osteoblástica e se liga com os seus receptores RANK e OPG. A vinculação de RANKL com o RANK favorece a atividade celular dos osteoclastos, enquanto que a de vinculação do RANKL com o OPG controla a reabsorção óssea (PIVONKA et al., 2008; LEMAIRE et al., 2004; KOMAROVA et al., 2003). A função que descreve a interação RANK/RANKL, π_{RANKL} , é definida como

$$\pi_{RANKL} = \frac{k_3}{k_4} \frac{K_L^P \pi_{PTH} B}{1 + \frac{k_3}{k_4} K + \frac{k_1}{k_2} \pi_{OPG}}. \quad (25)$$

Na Eq. (25), k_1 e k_3 são taxas de vinculação entre OPG-RANKL e RANK-RANKL, respectivamente. Já k_2 e k_4 são as respectivas taxas de desvinculação entre OPG-RANKL e RANK-RANKL. K_L^P é o valor mínimo de RANKL associado à superfície de B por unidade de célula, K é a concentração de RANK que é considerada sistêmica e mantida constante ao longo de todo o processo (LEMAIRE et al., 2004). A função que descreve OPG, π_{OPG} , é dada na forma

$$\pi_{OPG} = \frac{K_O^P R}{k_0 \pi_{PTH}}. \quad (26)$$

com K_O^P sendo a taxa mínima de produção, por unidade de célula, de OPG realizado por R e k_0 a taxa de remoção de OPG.

Finalmente, π_{PTH} é a função associada al PTH. Observa-se a influência do PTH na determinação das concentrações de RANKL e OPG (Eqs. (25) e (26)). A interação do PTH com o seu receptor é expressa na superfície dos osteoclastos. A vinculação fornece um ambiente que estimula a produção de RANKL e reduz a concentração de OPG (LEMAIRE et al., 2004). A ação do PTH pode ser expressa por

$$\pi_{PTH} = \frac{S_p/k_p}{S_p/k_p + k_6/k_5}, \quad (27)$$

onde S_p e k_p são as taxas sistêmicas de síntese e eliminação de PTH, respectivamente. Já k_5 e k_6 representam as taxas de vinculação e desvinculação, respectivamente. A TABELA 1 apresenta os valores das constantes apresentadas para o modelo bioquímico utilizado.

TABELA 1 – PARÂMETROS DO MODELO BIOQUÍMICO.

Parâmetro	Descrição	Unidade	Valor
C^s	Constante associada à atividade dos osteoclastos	pM	5×10^{-3}
D_A	Taxa de apoptose osteoclástica causada por TGF – β	dia^{-1}	0,7
d_B	Taxa de diferenciação de R	dia^{-1}	0,70
D_C	Taxa de diferenciação de osteoclastos precursores	$pM \text{ dia}^{-1}$	$2,1 \times 10^{-3}$
D_R	Taxa de diferenciação de osteoblastos precursores	$pM \text{ dia}^{-1}$	7×10^{-4}
f_0	Proporção fixa	-	0,05
K	Concentração constante de RANK	pM	10
k_1	Taxa de vinculação entre OPG-RANKL	$pM^{-1} \text{ dia}^{-1}$	10^{-2}
k_2	Taxa de desvinculação OPG-RANKL	dia^{-1}	10
k_3	Taxa de vinculação RANK-RANKL	$pM^{-1} \text{ dia}^{-1}$	$5,8 \times 10^{-4}$
k_4	Taxa de desvinculação RANK-RANKL	dia^{-1}	$1,7 \times 10^{-2}$
k_5	Taxa de vinculação de PTH com seu receptor	$pM^{-1} \text{ dia}^{-1}$	0,02
k_6	Taxa de desvinculação de PTH	dia^{-1}	3
k_B	Taxa de eliminação de osteoblastos ativos	dia^{-1}	0,189
K_L^P	Número máximo de RANKL na superfície da célula	$pM/pM \text{ células}$	3×10^{-4}
k_0	Taxa de eliminação de OPG	$ddia^{-1}$	0,35
K_O^P	Taxa de produção mínima de OPG por célula	$pM \text{ dia}^{-1}/pM \text{ células}$	$1,7 \times 10^5$
k_p	Taxa de eliminação de PTH	dia^{-1}	86
r_L	Taxa de produção e eliminação de RANKL	$pM \text{ dia}^{-1}$	103
S_p	Taxa de síntese de PTH	$pM \text{ dia}^{-1}$	250

FONTE: Adaptado de Lemaire et al. (2004)

LEGENDA: pM - picoMol

É importante ressaltar que, com exceção da Eq. (24), associada ao TGF- β , as demais equações são similares às discutidas no estudo de Lemaire et al. (2004).

3.2 MECANOTRANSDUÇÃO CELULAR

Após toda a descrição biológica da BMU realizada anteriormente, o próximo passo é a inclusão do efeito do estímulo mecânico na BMU. Supõem-se que tal efeito influencia as taxas de vinculação e desvinculação entre fatores bioquímicos apresentados anteriormente.

Considera-se, inicialmente, um dado receptor R_e e um ligante L_e genéricos e a reação química associada que conduz ao complexo receptor-ligante C_e na forma (LAUFFENBURGER; LINDERMAN, 1996)



onde k_f e k_r são as taxas constantes (*a priori*) de vinculação e desvinculação, respectivamente. Com a aplicação do estímulo mecânico externo, a tendência é que as taxas se modifiquem. Segundo Bell (1978), tais modificações nas taxas de vinculação e desvinculação podem ocorrer quando forças a nível contínuo (tensão) são aplicadas. Bell (1978) descreve o feito da força aplicada sobre as taxas de desvinculação como

$$k_r = k_{r_0} e^{\frac{F_{des}\delta^*}{k_b T}}, \quad (29)$$

onde F_{des} é a força aplicada, δ^* é uma distância de transição, k_b é a constante de Boltzmann, T a temperatura absoluta e k_{r_0} o valor original da taxa de desvinculação³⁶. Neste modelo, a força aplicada altera a barreira energética da molécula, causando a desvinculação entre receptores e ligantes. Esse modelo não considera o efeito da força no aumento no tempo de vinculação entre receptores e ligantes.

Para esta abordagem quimomecanobiológica de RO, considera-se que tanto a distribuição de deformações como o microdano são os principais mecanismos que

³⁶ Na TABELA 1, os valores originais das taxas de desvinculação são os referentes à k_2 e k_4 .

influenciam as barreiras energéticas das moléculas, alterando as taxas de vinculação e desvinculação entre receptores e ligantes. Assim, parte-se da hipótese de que tal modificação é dada por

$$k_f = k_{f_0} e^{\mu(1-S)\hat{S}_v} \quad (30)$$

e

$$k_r = k_{r_0} e^{-\mu(1-S)\hat{S}_v}, \quad (31)$$

respectivamente. Nas Eq. (30) e (31), $\mu \in [0, 1.55]$ é a relação entre os volumes ósseo atual e inicial (v_b/v_{b_0}), $\hat{S}_v \in [0,1]$ é o valor normalizado da área de superfície ativa do tecido ósseo (a quantidade disponível de superfície óssea em um elemento de volume representativo), que é um fator geométrico essencial para o processo de RO e obtido através da relação entre os valores atual e máximo ($\hat{S}_v = (S_v/S_{v_{\max}})$). Finalmente, k_{f_0} se refere ao valor original da taxa de vinculação³⁷.

A área de superfície ativa é determinada a partir da porosidade do tecido ósseo (p) através do polinômio de ajuste de quinto grau na forma (MARTIN³⁸ (1984), citado por Jacobs, 1994)

$$S_v = 32.36p - 93.94p^2 + 133.96p^3 - 101.04p^4 + 28.876p^5. \quad (32)$$

A utilização da área de superfície ativa é fundamental para o modelo. A remodelação ocorre somente nas superfícies do tecido ósseo. Assim, as populações celulares necessitam dessa superfície para cumprir suas funções, sejam para iniciar do processo de RO ou para executar a reabsorção e a formação (PIVONKA et al., 2013). Outro ponto importante é que como a superfície ativa é contínua, pode-se determinar uma população para cada tipo de tecido simulado.

Os valores iniciais das populações celulares, conforme os valores iniciais de densidade óssea, são apresentados na TABELA 2. Os valores foram obtidos considerando o estado de equilíbrio do sistema, aplicando o método de Newton-

³⁷ Na TABELA 1, os valores originais das taxas de desvinculação são os referentes à k_1 e k_3 .

³⁸ MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, p. 179-222, 1984.

Raphson para a solução das Eq. (20) – (23) e os parâmetros da TABELA 2. Por fim, S é o sinal mecânico associado ao estímulo mecânico e ao microdano.

TABELA 2 – VALORES INICIAIS DAS POPULAÇÕES CELULARES DE OSTEÓBLASTOS RESPONSIVOS (R), OSTEÓBLASTOS ATIVOS (B) E OSTEÓCLASTOS (C), CONSIDERANDO DIFERENTES TIPOS DE TECIDO ÓSSEO.

Densidade óssea (g/cm ³)	R [PM]	B [PM]	C [PM]
0,50	0,001493414367163	0,001012071978375	0,001536032558631
1,00	0,002077234369206	0,001193614230364	0,002008751193601
2,05	0,001178054814256	0,000898884697704	0,001272273738506

FONTE: O autor(2019).

3.3 SINALIZAÇÃO MECÂNICA

O sinal mecânico (S) é determinado utilizando uma abordagem similar à de Rüberg et al. (2005), onde $S \in [0,1]$ é obtido a partir do estímulo mecânico (ξ) e do nível de microdanificação do tecido ósseo ($d \in [0,1]$). O sinal é definido como

$$S = \frac{\xi}{\xi + c} (1 - d)^{av_b}, \quad (33)$$

onde c e a são parâmetros do modelo e v_b é o volume ósseo determinado pela Eq. (23). Este último elemento define a modificação na determinação de S quando comparada à abordagem de Rüberg et al. (2005). Aqui, a transmissão do sinal S depende do tipo de tecido ósseo simulado, já que a transmissão é mais fácil para o tecido cortical que para o trabecular. O estímulo mecânico (ξ) é determinado na forma (RÜBERG et al., 2005)

$$\xi = \left(\sum_{i=1}^{Nlc} n_i \bar{\varepsilon}_i^m \right)^{1/m}, \quad (34)$$

onde Nlc é o número de casos de carregamento. O estímulo mecânico em cada ponto depende das diferentes deformações no dito ponto i devidas aos diferentes carregamentos aplicados. Na Eq. (34), a variável n_i é o número de ciclos associado ao carregamento i , a variável m é um expoente empírico do processo e $\bar{\varepsilon}$ é uma medida de deformação equivalente, que se determina a partir da densidade de energia de deformação (U), sendo obtida como (RÜBERG et al., 2005)

$$\bar{\varepsilon} = \sqrt{\frac{2U}{E}}, \quad (35)$$

onde E é o módulo de elasticidade do material.

Outra variável chave para a análise do processo de RO é o microdano, o qual se acumula e se repara ao longo de toda a vida do tecido. Efetivamente, ao contrário de que em materiais inorgânicos, o osso tem a habilidade de reparar-se através da eliminação de microtrincas, reduzindo o nível de danificação do tecido. A forma mais comum para a representação do nível de microdano é a introdução de uma variável que quantifique o estado de danificação em cada ponto do domínio analisado. Esta variável está associada fenomenologicamente à perda de rigidez, seguindo os princípios da mecânica do dano contínuo (LEMAITRE, 1985). Nesse caso, a quantificação do microdano (d) é dada a partir da soma de duas variáveis. A primeira é devido à acumulação de microdano (d_{ac}) e a outra devido ao reparo (d_{rep}). Assim, o microdano pode ser posto como

$$d = d_{ac} - d_{rep}. \quad (36)$$

Neste trabalho, é utilizado o mesmo modelo sugerido por Rüberg et al. (2005) para a descrição do fenômeno. O microdano emprega o conceito de deformação equivalente ($\bar{\varepsilon}$). Esse modelo faz uso de diferentes equações para os estados de compressão e tração. Assim, o incremento de microdano pode ser determinado utilizando as equações que correspondem às curvas de Pattin et al. (1996). Dessa forma, escrevem-se os critérios de microdanificação para os estados de compressão (d_{ac_c})

$$d_{ac_c} = -\frac{1}{C_1} [\ln(1 - C_2 \bar{\varepsilon}^{\delta_1} n)] \quad (37)$$

e tração (d_{ac_t})

$$d_{ac_t} = 1 - \sqrt[r]{\frac{1}{C_1} \ln(e^{C_3} - C_4 \bar{\varepsilon}^{\delta_2} n)}. \quad (38)$$

Os parâmetros da Eq. (37) são determinados utilizando os seguintes valores para compressão (RÜBERG et al., 2005):

$$\begin{aligned}
\delta_1 &= 10,3, \\
C_1 &= -5.238 \times 10^{-3} \times \left[\left(\frac{E}{E^*} \bar{\varepsilon} - 6100 \right) + 7 \right], \\
C_2 &= \frac{1 - e^{-C_1}}{9,333 \times 10^{40}},
\end{aligned} \tag{39}$$

onde E e E^* são os módulos de elasticidade atual (dependente da porosidade do material) e de referência. Para o estado de tração, os parâmetros da Eq. (38) são dados por (RÜBERG et al., 2005):

$$\begin{aligned}
\delta_2 &= 14,1, \\
\gamma &= -0,018 \times \left[\left(\frac{E}{E^*} \bar{\varepsilon} - 4100 \right) + 12 \right], \\
C_4 &= \frac{e^{C_3} - 1}{1,445 \times 10^{53}}, \\
C_3 &= -20.
\end{aligned} \tag{40}$$

A partir de todos os parâmetros das Eq. (37) e (38), pode-se determinar a expectativa de vida a fadiga (N_{fi}) para os estados de compressão ou tração, e considerando o i -ésimo caso de carregamento, como

$$N_{fi} = \frac{9,333 \times 10^{40}}{\left(\frac{E}{E^*} \right) \bar{\varepsilon}_i^{10,3}} \tag{41}$$

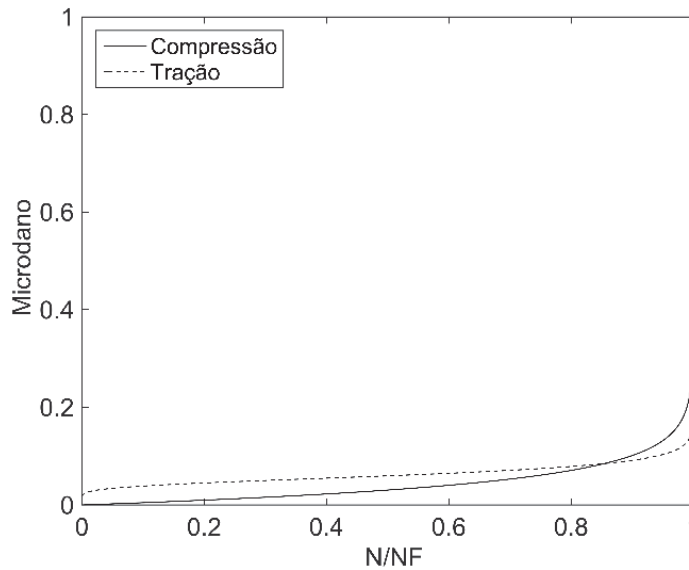
e

$$N_{fi} = \frac{1,445 \times 10^{53}}{\left(\frac{E}{E^*} \right) \bar{\varepsilon}_i^{14,1}}, \tag{42}$$

respectivamente.

A FIGURA 11 representa a evolução do microdano conforme as Eq. (37) e (38), considerando o aumento do número de ciclos em fadiga. Como se observa, a principal diferença está nas fases iniciais do processo, onde há uma rápida formação de microdano para o caso de tração, seguido por um período de pouca produção até o ponto de subida rápida em direção ao máximo valor.

FIGURA 11 – EVOLUÇÃO DO MICRODANO SOB TRAÇÃO E COMPRESSÃO.



Fonte: O autor (2019).

Legenda: Uma condição de estímulo mecânico de sobrecarga constante foi realizada para a plotagem dos comportamentos do microdano sob tração e compressão.

A segunda porção da equação do microdano (Eq. (37)) é referente ao reparo. Este termo decorre da capacidade de restauração do tecido ósseo (LEMAIRE et al, 2004). A principal suposição, neste caso, corresponde à suposição de que o microdano é uniformemente distribuído no elemento de volume representativo de cada ponto. Isso possibilita escrever que

$$\dot{d}_{rep} = \dot{v}_r \frac{d}{v_b}, \quad (43)$$

sendo \dot{v}_r a taxa de variação de volume devido o processo de reabsorção (Eq. (23)).

Na Eq.(33), fica claro que para níveis baixos de deformação, como o caso do desuso, o sinal mecânico é baixo e a taxa de reabsorção aumenta, conduzindo a um processo de reabsorção óssea (efeito inibitório). Para uma situação de aumento do sinal, haverá uma grande taxa de formação de tecido novo. No caso de alta sobrecarga, também é produzido um grande aumento do sinal, porém, para tal situação, também aumenta o nível da microdanificação, o que reduz o sinal devido à interrupção da sinalização celular (BURR; ALLEN, 2014). Isso significa que, para o caso de alta sobrecarga, a taxa de produção de microdano pode ser maior que a taxa de reabsorção de tecido. Segundo isso, o tecido não repara suficientemente rápido o dano, e assim, o acúmulo aumenta progressivamente, podendo conduzir a uma fratura por estresse, assim como, uma redução da reabsorção óssea.

3.4 MINERALIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO

O grau de mineralização do tecido ósseo é um aspecto muito importante no seu comportamento mecânico. Um valor elevado do grau de mineralização contribui para o fortalecimento do tecido ósseo (volume ósseo e rigidez).

O processo de precipitação mineral (principalmente cálcio) nos osteoides, anteriormente depositados pelos osteoblastos, que conduz à matriz óssea final, é chamada mineralização. Esse processo se executa em dois estágios. O primeiro, inicial e muito rápido, conduz a cerca de 60% do conteúdo mineralizado. O segundo estágio, mais longo e que controla a homeostase do cálcio (o que faz dos ossos as maiores fontes deste mineral no organismo) finaliza o processo de mineralização. No modelo aqui utilizado, quantifica-se o grau de mineralização através da denominada “fração de cinza” (denotada α) que quantifica a porcentagem em volume de tecido residual após um processo de calcinação e que coincide com a fração mineral. De acordo com os dois estágios de mineralização definidos, e seguindo Rüberg et al. (2005), pode-se escrever

$$\alpha(t) = \alpha_{m\acute{a}x} + (\alpha_o - \alpha_{m\acute{a}x})e^{-\kappa t}. \quad (44)$$

Nesta equação, $\alpha_{m\acute{a}x}$ e α_o são os níveis máximo e mínimo de mineralização respectivamente, na segunda fase (considera-se a primeira como instantânea devido sua menor duração em relação a segunda) respectivamente, e κ é a velocidade do processo.

Para um dado instante, um elemento representativo de um ponto pode estar conformado pelo tecido com distintos níveis de mineralização, que foram produzidos pelas BMUS em distintos instantes anteriores. Com objetivo de caracterizar as propriedades de tal ponto, é conveniente quantificar a média da mineralização ($\bar{\alpha}$). Este valor considera toda a evolução do conteúdo mineral, incluindo a fração inicial de volume ósseo (v_{b_0}), a contribuição do tecido novo formado e depositado e a redução devido à reabsorção (RÜBERG et al., 2005). Assim, a mineralização média ($\bar{\alpha}$) é expressada como

$$\bar{\alpha}(t) = \frac{(v_{b_0} - h_0)\alpha(t) + \int_0^t \left[(\dot{v}_f(\tau) - h(\tau))\alpha(t - \tau) - (\dot{v}_r(\tau) - h(\tau))\bar{\alpha}(t - \tau) \right] d\tau}{v_b(t) - h(t)} \quad (45)$$

Nesta equação, \dot{v}_f e \dot{v}_r são as taxas de tecido ósseo formado e reabsorvido pela BMU, definidas na Eq. (23), h é a densidade de microtrincas presentes no tecido ósseo, a qual, supõem que se relacionam linearmente ($h = kd$) com o nível de microdano (d), onde k é uma constante determinada experimentalmente (RÜBERG et al. 2005).

Este valor de mineralização média é utilizado como uma medida do conteúdo mineralizado do tecido reabsorvido em tal ponto e é utilizado para determinar, conjuntamente com a fração de volume ósseo e o microdano, as propriedades mecânicas médias do tecido ósseo.

A densidade do tecido ósseo (ρ) é amplamente utilizada como variável principal para a descrição da morfologia do osso (BEAUPRE et al., 1990a; BEAUPRE et al., 1990b; WEINANS et al., 1992; JACOBS, 1994; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). No modelo utilizado é imediato obter a densidade a partir da fração de volume ósseo (v_b) na forma (RÜBERG et al., 2005)

$$\rho = \rho_t(v_b - h), \quad (46)$$

onde ρ_t é a densidade do tecido ósseo sem porosidade, relacionada com o grau de mineralização como (HERNANDEZ et al., 2000)

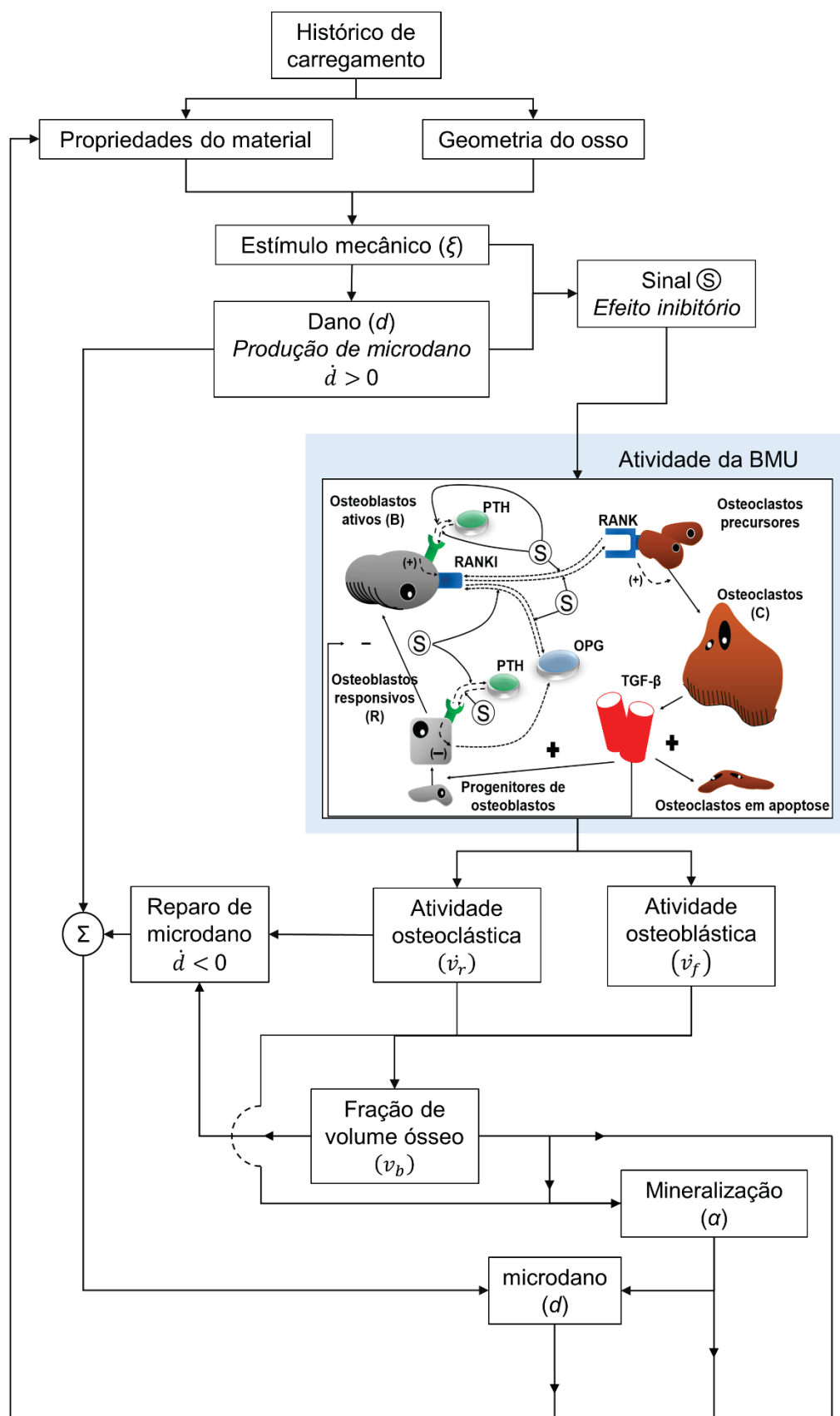
$$\rho_t = 1,41 + 1,29\alpha. \quad (47)$$

Por fim, o módulo de elasticidade do material é computado como (RÜBERG et al., 2005)

$$E[MPa] = 84.370(v_b^\beta)(\alpha^{2,74})(1 - d) = 84.370v_b^{2,58}\alpha^{2,74}(1 - d), \quad (48)$$

Devido sua menor importância e suas modificações menores, e como é habitual, considera-se que o coeficiente de Poisson se mantém constante e igual a 0,3 ao longo da análise. A FIGURA 12 apresenta o fluxograma do modelo apresentado nessa seção. A TABELA 3 apresenta os parâmetros do ambiente mecânico que compreende a determinação do estímulo mecânico, microdano e mineralização.

FIGURA 12 – FLUXOGRAMA DA ABORDAGEM QUIMOMEKANOBIOLOGICA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA



Fonte: o Autor (2019).

TABELA 3 – PARÂMETROS DO AMBIENTE MECÂNICO E DA MINERALIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO

Parâmetro	Descrição	Unidade	Valor	Eq.
m	Expoente empírica	-	4	(34)
ξ_0^*	Estímulo mecânico de referência	-	0,0025	-
c	Parâmetro de ativação do estímulo	-	ξ_0^*	(33)
a	Parâmetro de ativação do microdano	-	20	(33)
d_0	Microdano inicial	-	0	-
α_{ini}	Mineralização inicial	-	0,6	(44)
α_0	Mínima mineralização	-	0,45	(44)
α_{max}	Mineralização máxima	-	0,7	(44)
κ	Período referente ao Segundo estágio de mineralização	anos	6	(44)
β	<i>Power law</i> do módulo de elasticidade	-	2,58	(48)
k	Coefficiente da relação linear entre densidade de microtrincas e o microdano	-	0,3334	(45)

Fonte: Adaptado de Rüberg et al., (2005).

3.5 EXTENSÃO À ANISOTROPIA

Uma extensão do modelo de RO, apresentado anteriormente, para considerar a anisotropia do tecido ósseo pode ser realizada seguindo os conceitos da mecânica do dano contínuo e utilizando propostas de Doblaré e García (2002). Neste estudo, os autores interpretam a porosidade do material como “dano” em magnitude e direcionalidade. Entretanto, essa variável “dano” é totalmente diferente do microdano produzido pelo carregamento cíclico. Assim, uma nova variável precisa ser definida a fim de caracterizar a orientação da estrutura óssea. Nesse sentido, é definido o tensor *fabric* (\hat{H}) de segunda ordem, simétrico e positivo-definido de Cowin (1986). Tal tensor é normalizado, tal que seu determinante é igual a 1. As direções principais desse tensor coincidem com as do tecido ósseo (DOBLARÉ; GARCIA, 2002).

A extensão à anisotropia é iniciada com a definição do tensor de remodelação H . Esse tensor está diretamente relacionado com o tensor *fabric* \hat{H} e é obtido como

$$H = v_b^{(\beta/4)} \hat{H}^{(1/2)} . \quad (49)$$

Na Eq. (49), v_b é o volume ósseo atual e β é o expoente definido na Eq. (48). Seguindo a metodologia de Doblaré e García (2002), as componentes principais do tensor constitutivo de flexibilidade do material (C^{-1}), podem ser determinadas a partir das

direções principais do tensor de remodelação \mathbf{H} e, também, do estado atual de microdano causado pelo carregamento cíclico, d , na forma

$$\begin{aligned}\frac{1}{E_I} &= \frac{1}{\hat{E}(1-d)} \frac{1}{H_I^4}, \\ -\frac{\nu_{I II}}{E_{II}} &= -\frac{\nu_{II I}}{E_I} = \frac{\hat{\nu}}{\hat{E}(1-d)} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2}, \\ \frac{1}{2G_{I II}} &= \frac{1+\hat{\nu}}{\hat{E}(1-d)} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2}.\end{aligned}\quad (50)$$

Os índices I, II e III (para o caso tridimensional) indicam as direções principais do tensor de remodelação \mathbf{H} . Os parâmetros $\hat{\nu}$ e \hat{E} são o coeficiente de Poisson e o módulo de elasticidade do tecido isotrópico e virgem (sem dano).

O próximo passo é a definição da lei de evolução do tensor de remodelação \mathbf{H} . Conforme a metodologia de Doblaré e García (2002), define-se uma variável externa que governa o processo de RO. Aqui, o tensor de tensões ($\boldsymbol{\sigma}$)³⁹ é utilizado para a determinação do estímulo mecânico. Dessa forma, o estímulo mecânico (\mathbf{Y}^σ) é definido como

$$\mathbf{Y}^\sigma = \frac{\partial \psi_L(\boldsymbol{\sigma}, \mathbf{H})}{\partial \mathbf{H}} = -2\mathbf{H}^{-2} \left[\frac{1+\hat{\nu}}{\hat{E}} \text{sym}[(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{H}^{-1})(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma})] - \frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \text{sym}[\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}] \right]. \quad (51)$$

sendo ψ_L a função de energia livre, definida como $\psi_L = \frac{1}{2}\boldsymbol{\varepsilon}:\mathbf{C}:\boldsymbol{\varepsilon}$, onde $\boldsymbol{\varepsilon}$ e \mathbf{C} são os tensores de deformação e de rigidez do material. Por fim, sym identifica a parte simétrica do tensor resultante da multiplicação entre colchetes.

Considera-se que o critério de remodelação (uma hipersuperfície no espaço definido pelo estímulo mecânico, que separa as regiões sem remodelação – de equilíbrio – das que ocorre remodelação do tecido) deve ser consistente com a versão isotrópica do modelo. Esta possui duas regiões distintas de remodelação, onde há formação e reabsorção ósseas. Dessa forma, o critério de remodelação pode ser escrito na forma (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002):

³⁹ Também se pode utilizar o tensor de deformações para a determinação do estímulo mecânico, necessitando apenas da adequação da Eq. (51) para tal tensor (Doblaré; García, 2002).

$$g^r = -\frac{3^{1/m}}{\sqrt{2E(1-d)(1-\omega)}} \left(\sum_{i=1}^3 n_i (J_i : J_i)^{m/4} \right)^{1/m} + (\xi^*) v_b^{(3\beta/8)} < 0 \quad (52)$$

e

$$g^f = \frac{3^{1/m}}{\sqrt{2E(1-d)(1-\omega)}} \left(\sum_{i=1}^3 n_i (J_i : J_i)^{m/4} \right)^{1/m} - (\xi^*) v_b^{(3\beta/8)} < 0. \quad (53)$$

Nas Eq. (52) e (53), g^r e g^f são as funções de reabsorção e formação, respectivamente, e $\omega \in [0, 1]$ é um escalar que define o nível de anisotropia do material⁴⁰ (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). A dedução dos critérios é apresenta no APÊNDICE C. O tensor J_i , que quantifica as influências das partes esférica e deviatorica de Y_i^σ , para o i – ésimo caso de carregamento, é definido na forma

$$J_i = (1 - \omega) \frac{1}{3} \text{tr}(Y_i^\sigma) \mathbf{1} + \omega \text{dev}(Y_i^\sigma) = (1 - 2\omega) \frac{1}{3} \text{tr}(Y_i^\sigma) \mathbf{1} + \omega (Y_i^\sigma). \quad (54)$$

Nesta equação, dev se refere à parte deviatórica do tensor. Ao contrário do modelo de Doblaré e García (2002), o modelo quimomecanobiológico de RO, utilizado neste trabalho, possui a zona morta de comprimento nulo.

A taxa de variação do tensor de remodelação (\dot{H}), (\dot{H}), pode ser determinada utilizando uma lei de evolução associativa, similar aos problemas de elastoplasticidade (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002), e é definida como

$$\dot{H} = \mu^r \frac{\partial g^r}{\partial Y_i^\sigma} + \mu^f \frac{\partial g^f}{\partial Y_i^\sigma} \quad (55)$$

e que satisfaz as condições de consistência:

$$\mu^r, \mu^f \geq 0, \quad g^r, g^f \leq 0, \quad \mu^r g^r + \mu^f g^f = 0. \quad (56)$$

Ao derivar-se \dot{H} (Eq. (55)) e ajustando-o à versão isotrópica do modelo de RO, onde o volume ósseo v_b é atualizado conforme uma taxa \dot{v}_b , possibilita-se a determinação

⁴⁰ Quando ω é nulo, tem-se o comportamento isotrópico e para quando ω é igual a 1, o material é totalmente anisotrópico.

dos parâmetros de consistência μ^r e μ^f e, assim, obter uma expressão explícita para $\dot{\mathbf{H}}$ na forma

$$\dot{\mathbf{H}} = \frac{\sum_{i=1}^3 \mathbf{J}_i : \hat{\mathbf{w}}}{\sum_{i=1}^3 \text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \mathbf{J}_i : \hat{\mathbf{w}} \mathbf{H})} \frac{3\beta}{4\nu_b} \dot{\nu}_b. \quad (57)$$

Na Eq. (57), a variável $\hat{\mathbf{w}}$ é um tensor auxiliar de quarta ordem, resultado de $\partial \mathbf{J} / \partial \mathbf{Y}_i^\sigma$ (GARCÍA AZNAR, 1999), e definido como

$$\hat{\mathbf{w}} = (1 - 2\omega) \frac{1}{3} \mathbf{1} \otimes \mathbf{1} + \omega \mathbf{I}. \quad (58)$$

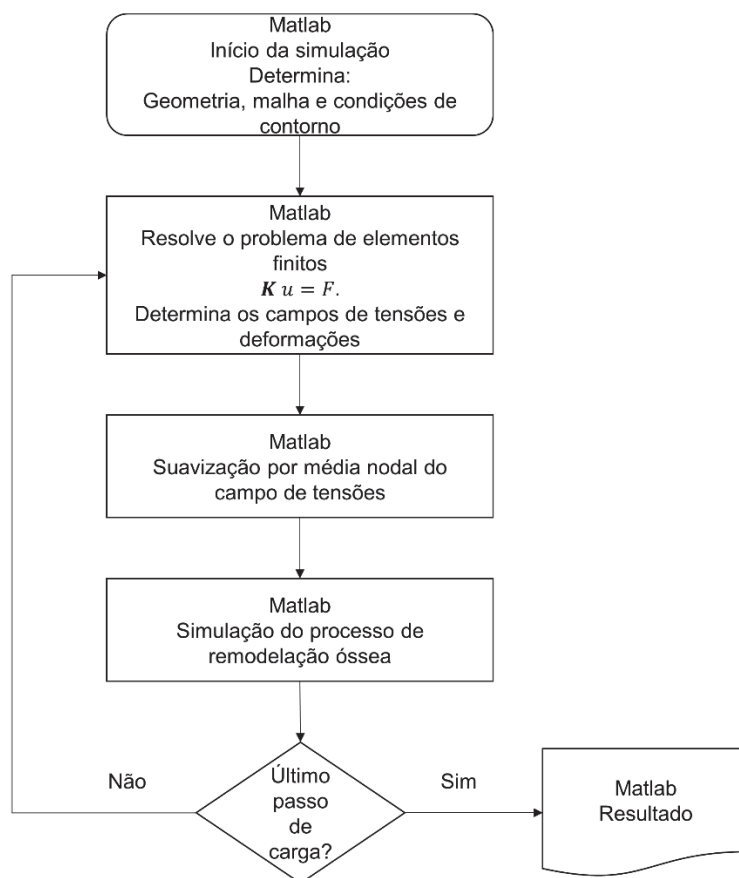
Na Eq. (58), $\mathbf{1}$ e \mathbf{I} são os tensores de identidade de segunda e quarta ordem, respectivamente. O APÊNDICE D apresenta a dedução necessária para obter-se $\dot{\mathbf{H}}$.

3.6 ESTRUTURA UTILIZADAS PARA SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO DO TECIDO ÓSSEO

Foram implementadas duas estruturas numéricas para a simulação do comportamento do processo de RO. A primeira, que corresponde a modelos bidimensionais do fêmur humano, foi desenvolvida utilizando o software Matlab R2015b e é apresentada na FIGURA 13. A geração da geometria, aplicação das condições de contorno, resolução do problema de elementos finitos, suavização de tensões e plotagem dos resultados são realizados no software Matlab.

Realiza-se um processo de suavização do campo de tensões por média nodal (SOFFIATTI et al., 2017; SILVA et al., 2015) para mitigar o problema numérico de *checkerboard*, característico deste tipo de análise (JACOBS et al., 1995), quando são utilizados elementos finitos lineares. Na formação do fenômeno, elementos adjacentes, localizados em regiões de densidade intermediária, como a porção proximal do fêmur, convergem para estados de saturação (formação de tecido) e reabsorção completas. Como consequência, tem-se a obtenção de uma estrutura numericamente mais rígida e com pouca qualidade nos resultados (elevados erros de aproximação). A FIGURA 14 apresenta as distribuições de densidades utilizando um modelo bidimensional do fêmur humano, em estado plano de tensões, sem (FIGURA 14a) e com (FIGURA 14b) o tratamento do campo de tensões.

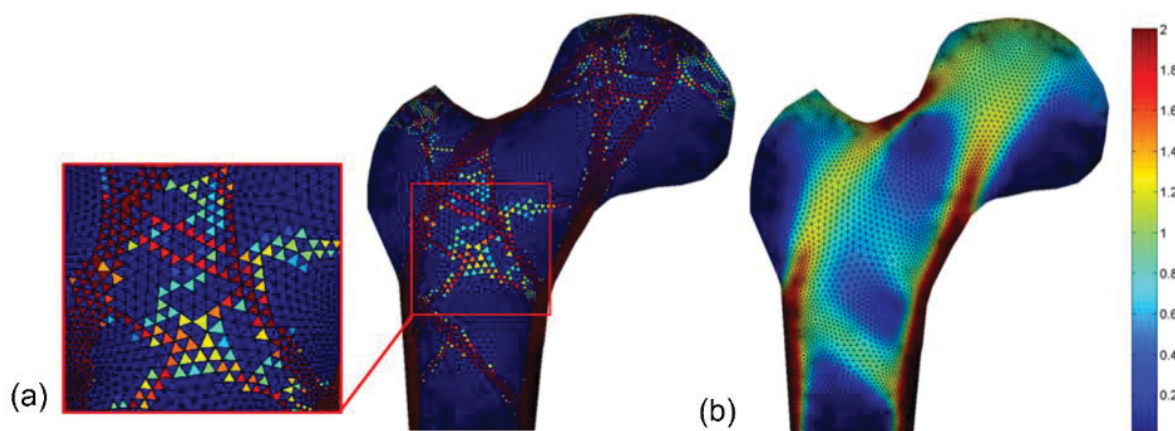
FIGURA 13 – FLUXOGRAMA DA ESTRUTURA IMPLEMENTADA PARA A SIMULAÇÃO UTILIZANDO A GEOMETRIA BIDIMENSIONAL



FONTE: O Autor (2019).

LEGENDA: no processo de resolução do problema de elementos finitos, K é a matriz de rigidez global, u é o vetor de deslocamentos nodais e F é o vetor de forças nodais decorrentes do carregamento aplicado sobre a geometria simulada.

FIGURA 14 – FORMAÇÃO DO PADRÃO DE *CHECKERBOARD* EM SIMULAÇÕES DO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

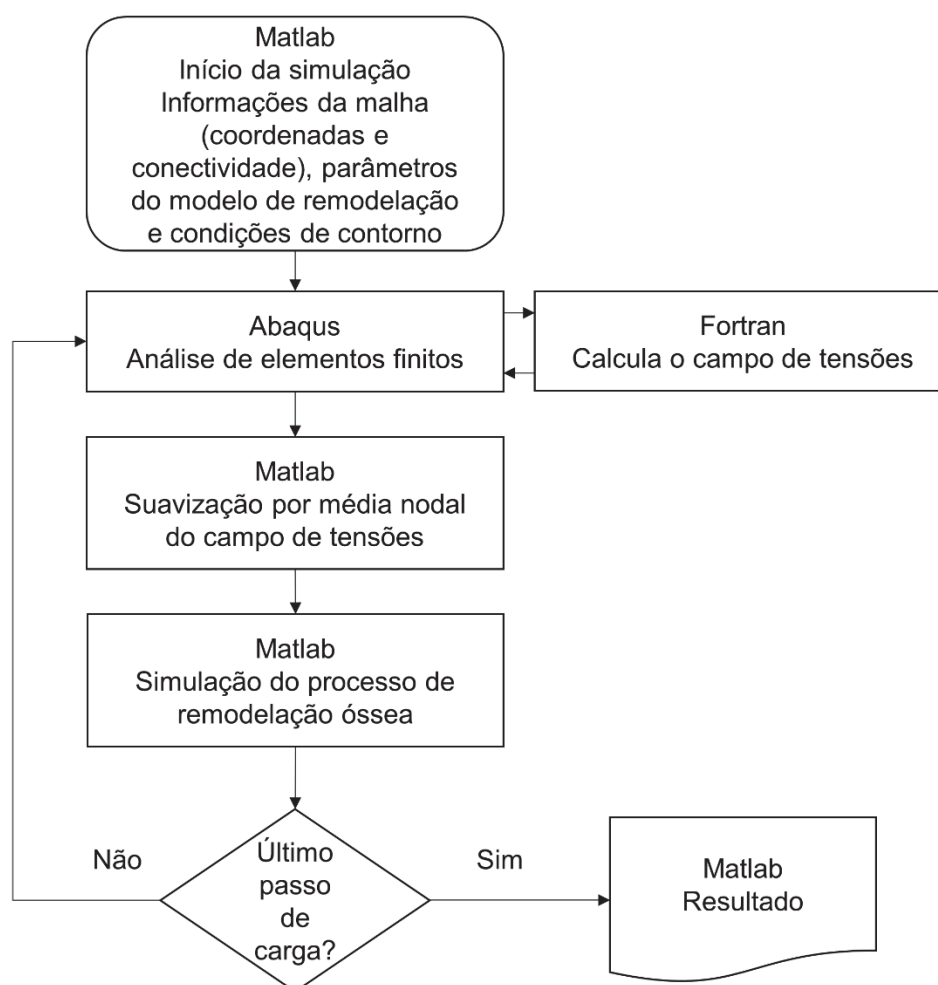


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidades (g/cm³) (a) sem e (b) com suavização do campo de tensões por média nodal.

A segunda estrutura computacional implementada utiliza os *softwares* Matlab R2015b e Abaqus 6.12-1. O processo de RO e a suavização de tensões foram realizadas utilizando o primeiro *software*, enquanto que o segundo é responsável pela resolução do problema de elementos finitos. Uma sub-rotina UMAT (*User Material*), foi desenvolvida, em linguagem Fortran, com objetivo de que o *software* Abaqus pudesse receber o valor de cada variável associada ao processo de RO para cada ponto de integração da malha de elementos finitos. A FIGURA 15 apresenta o fluxograma da estrutura implementada. O processo de suavização por média nodal do campo de tensões (SOFFIATTI et al., 2017; SILVA et al., 2015) é mantido visando a mitigação do *checkerboard*.

FIGURA 15 – FLUXOGRAMA DA ESTRUTURA IMPLEMENTADA PARA SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA EM GEOMETRIAS TRIDIMENSIONAIS



FONTE: O Autor (2019).

3.7 MODELOS GEOMÉTRICOS UTILIZADOS

Esta seção se dedica à apresentação das geometrias utilizadas e a definição das condições de contorno de Dirichlet (vínculos) e de Neumann (carregamentos de superfície).

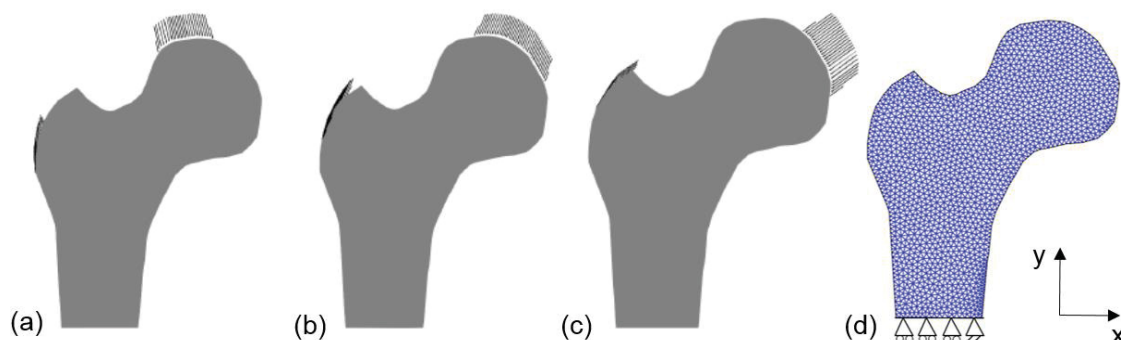
3.7.1 Modelo bidimensional do fêmur humano

Os comportamentos do modelo de RO quimomecanobiológico utilizado na corrente tese, nas suas versões isotrópica e anisotrópica, foram simulados utilizando uma geometria bidimensional do fêmur humano (FIGURA 16). Considera-se uma espessura de 40 mm. O modelo geométrico foi discretizado utilizando elementos finitos triangulares de deformações constantes (FIGURA 16d). A malha resultante é composta por 3.184 elementos e 1.784 nós. Um teste de convergência de malha foi realizado comparando o máximo valor de tensão ocorrido em cada um dos carregamentos aplicados sobre a geometria. A suavização do campo de tensões por média nodal é aplicada nos testes.

A FIGURA 16 apresenta o carregamento utilizado, o qual simula um passo de uma caminhada e que é amplamente utilizado na literatura (GODA et al., 2016; HAMBLI, 2014; RÜBERG et al., 2005; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002; JACOBS et al., 1997; JACOBS, 1994; WEINANS et al., 1992; BEAUPRÉ et al., 1990a; BEAUPRÉ et al., 1990b). Três momentos são considerados, sendo: (i) a adução do membro inferior (FIGURA 16a), (ii) o toque do pé no chão (FIGURA 16b) e (iii) abdução (FIGURA 16c). As condições de contorno de Dirichlet são aplicadas na extremidade inferior da diáfise femoral para evitar o deslocamento de corpo livre (FIGURA 16d).

As intensidades e direções de cada força, além do número de ciclos associado à cada par de forças aplicado, são apresentados na TABELA 4. O termo iteração utilizado ao longo do texto é equivalente à aplicação do carregamento completo. Ou seja, uma iteração é completa após a aplicação das seis cargas que compõem o carregamento. Essa definição também é válida para os modelos tridimensionais. Vale ressaltar que o termo iteração, referente ao tempo da simulação, está associado ao modelo fenomenológico apenas.

FIGURA 16 – MODELO BIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Descrição dos carregamentos seguindo os momentos de (a) adução, (b) toque dos pé no chão e (c) abdução. Por fim, (d) malha de elementos finitos e representações das condições de contorno de Dirichlet.

TABELA 4 – INTENSIDADES, ORIENTAÇÕES E NÚMERO DE CICLOS CONSIDERADOS E APLICADOS SOB O MODELO BIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO

Força	Número de ciclos	Cabeça femoral		Trocante maior	
		Intensidade (N)	Orientação (°) ⁴¹	Intensidade (N)	Orientação (°) ³⁸
1	6.000	2.317	24	703	24
2	2.000	1.158	-15	351	-8
3	2.000	1.548	56	468	35

FONTE: o autor (2019).

3.7.2 Modelos tridimensionais do fêmur humano e da prótese total de quadril

O modelo sólido do fêmur (GRABCAD, 2015) representa a epífise proximal e parte da diáfise femoral (FIGURA 17).

O processo de RO é simulado em duas fases. A primeira, denominada inicial, refere-se à obtenção da distribuição de densidades que caracteriza a morfologia do fêmur. Tal distribuição é utilizada como condição inicial para a segunda fase da análise, onde se avalia o comportamento do tecido ósseo no entorno da prótese.

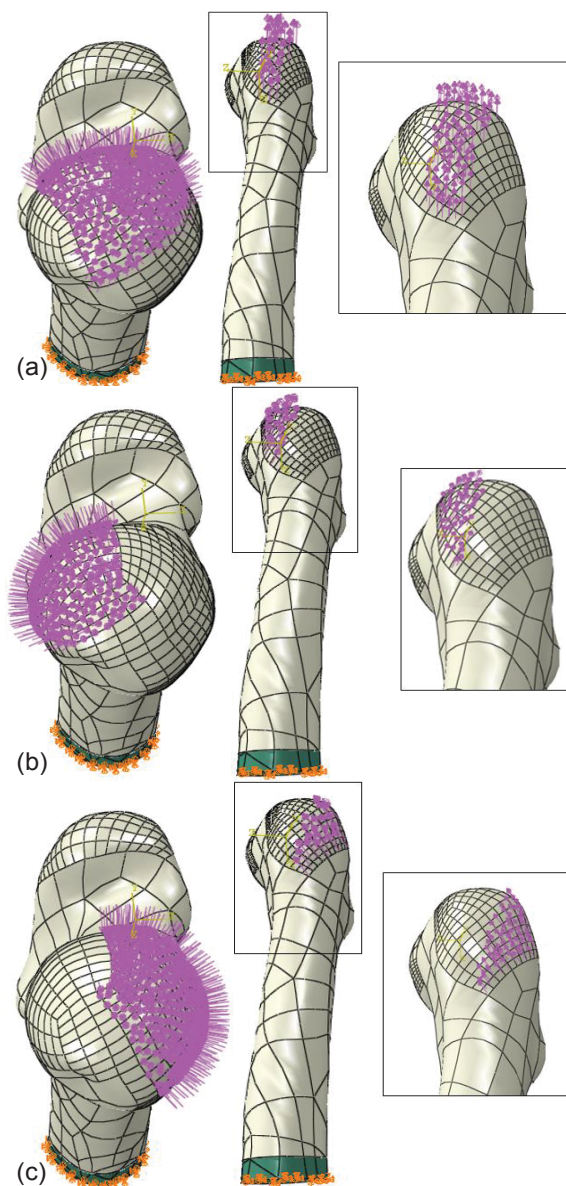
Na fase inicial, aplica-se um carregamento desenvolvido por Dicati (2015) e Gubaua (2016), o qual simula um passo de uma caminhada (FIGURA 17). Este carregamento é dividido em três momentos: o primeiro quando ocorre o toque do pé no chão, e o segundo e o terceiro referentes à extensão e flexão do membro inferior. As forças aplicadas são derivadas de duas fontes principais. A primeira, de compressão, devido ao contato entre a cabeça femoral e o acetábulo. A segunda fonte é de tração, sendo aplicada no trocante maior, que representa as reações

⁴¹ Orientação em relação ao eixo y mostrado na FIGURA 16.

musculares. A aplicação do carregamento é realizada aos pares, sendo uma de compressão na cabeça femoral e uma de tração no trocanter maior.

Um sólido é adequadamente posicionado na porção distal da diáfise femoral. Sob a face distal desse sólido, são inseridas condições de contorno de Dirichlet homogêneas para evitar concentrações de tensões, devido à restrição de movimento, sejam evitadas no modelo sólido do fêmur. A TABELA 5 apresenta as intensidade e orientações consideradas no carregamento e o número de ciclos referente à cada conjunto de cargas aplicadas.

FIGURA 17 – CARREGAMENTO APLICADO NA SIMULAÇÃO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA ANTERIOR À ATQ



FONTE: Adaptado de Dicati (2015) e Gubaua (2016).

LEGENDA: os três movimentos considerados no carregamento ssão: (a) momento do toque dos pés no chão, (b) extensão e (c) flexão de coxa.

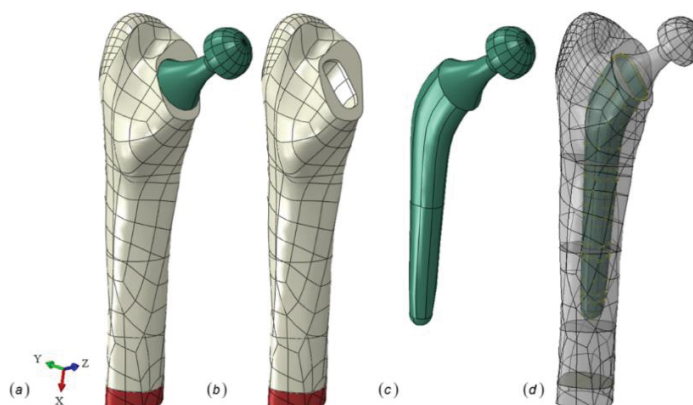
TABELA 5 – ORIENTAÇÕES E INSTENSIDADES DAS FORÇAS APLICADAS NA EPÍFISE PROXIMAL DO FÊMUR

Força	Número de ciclos	Intensidade (N)	Orientação (graus) ⁴²
Compressão – 1	2.000	1.158	Pressão (normal à superfície)
Compressão – 2	6.000	2.317	Pressão (normal à superfície)
Compressão – 3	2.000	1.548	Pressão (normal à superfície)
Tração – 1	2.000	351	-0,823, -0,383, -0,407
Tração – 2	6.000	703	-0,987, 0,149, -0,0624
Tração – 3	2.000	468	-0,863, -0,323, 0,3878

Fonte: O autor (2019).

Na segunda fase, o modelo do fêmur intacto sofre uma pequena modificação, devido à instalação da prótese femoral (FIGURA 18). As mesmas condições de contorno são aplicadas com a diferença de que as forças na cabeça femoral passam a ser aplicadas diretamente sobre a cabeça da prótese. A prótese é adequadamente instalada na cavidade femoral do fêmur, sendo considerada totalmente aderida à superfície do tecido hospedeiro (osseointegração completa). É utilizada a metodologia de definição de contato entre superfícies do tipo “*Surface-to-surface*” sem atrito, definida pelo *software* Abaqus. Esta ferramenta possibilita a união de duas superfícies ao longo de toda a simulação, reduzindo os erros numéricos que ocorrem quando se utilizam malhas incompatíveis (ABAQUS, 2012). Considera-se que a prótese é composta por uma liga de titânio com módulo de elasticidade e coeficiente de Poisson de 110.000 MPa e 0,30, respectivamente (RATNER et al., 1996).

FIGURA 18 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR COM A PRÓTESE



FONTE: adaptado de Gubaua (2016).

LEGENDA: Modelo principal após a ATQ (a) completo, (b) cavidade femoral, (c) prótese total de quadril e (d) região de interface osso/prótese.

⁴² Sistema de coordenadas orientado com o eixo X na direção lateral-medial, eixo Y na direção anterior-posterior e eixo Z na direção inferior-superior.

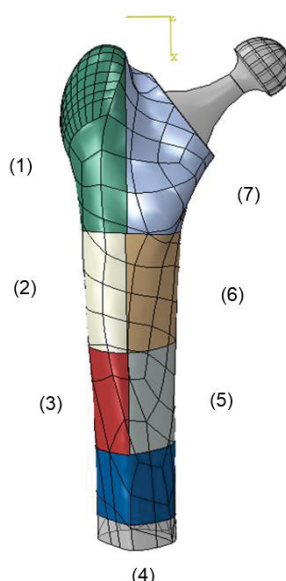
Os modelos geométricos tridimensionais do fêmur e do fêmur com prótese foram discretizados com elementos finitos tetraédricos lineares, denominado C3D4 (*Continuum, three-dimensional with 4 nodes*) no Abaqus. Um total de 160.127 e 219.442 elementos (sendo 154.570 elementos somente para a cavidade femoral) são utilizados para os modelos do fêmur intacto e do fêmur com prótese, respectivamente. Um estudo de convergência de malha é realizado comparando o máximo valor de tensão encontrado para cada uma das cargas aplicadas. A suavização do campo de tensões por média nodal é aplicada durante as simulações de convergência.

Por fim, para avaliação do processo de RO, após a instalação da prótese, utiliza-se o método de Gruen (GRUEN et al., 1979), o qual divide a vista anteroposterior do fêmur (FIGURA 19) em sete regiões distintas, para caracterização das possibilidades de falha do processo. A zona de Gruen número 1 é estendida, até o ponto de inserção muscular, para que se quantifique a variação de massa óssea ao longo do trocater maior e crista intertrocanterica. A quantificação da variação percentual da massa (VM) para cada uma das zonas de Gruen é dada por

$$VM(\%) = \left(\frac{MA - MI}{MI} \right) \times 100, \quad (59)$$

sendo que MA e MI são as massas atual e inicial de cada uma das zonas de Gruen apresentadas na FIGURA 19.

FIGURA 19 – DIVISÃO NA VISTA ANTEROPOSTERIOR DO FÊMUR REFERENTE À CADA ZONA DE GRUEN

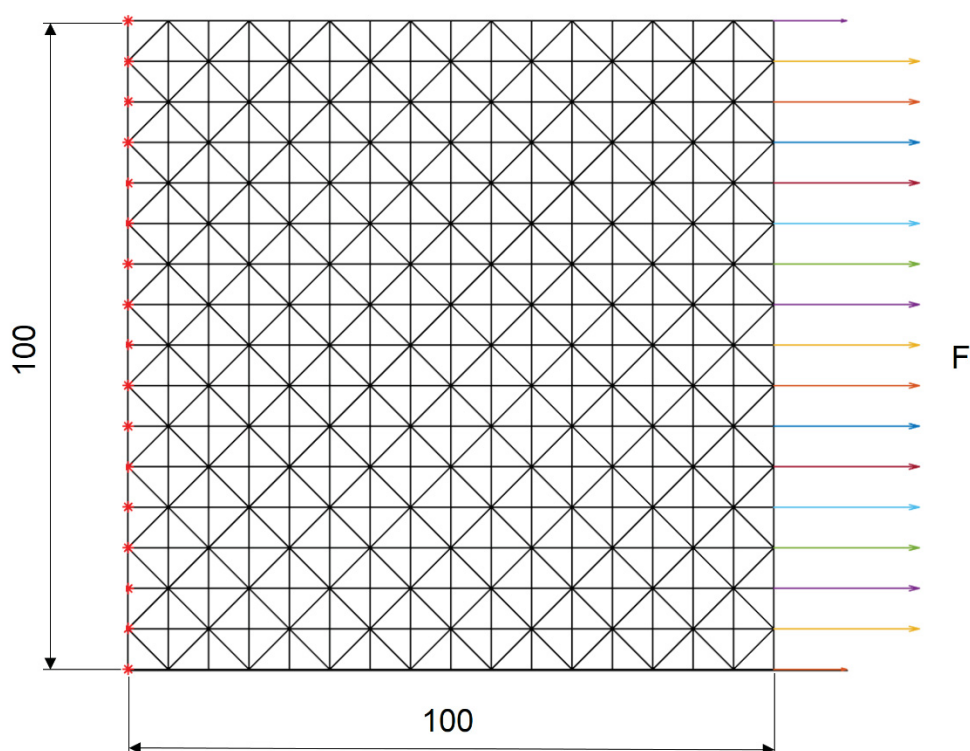


FONTE: Adaptado de Gubaua (2016)

3.7.3 Modelo bidimensional de um bloco

Utiliza-se um modelo bidimensional de um bloco sob tração (FIGURA 20) para a simulação da anisotropia do tecido ósseo, assim como o modelo geométrico do fêmur em duas dimensões (FIGURA 16). Tal qual o fêmur, o bloco bidimensional possui uma espessura de 40 mm e é discretizado utilizando o elemento finito CST para estado plano de tensões. A malha é composta por 512 elementos e 289 nós. Realiza-se o controle da formação do fenômeno de *checkerboard* através da suavização do campo de tensões por média nodal. Aplicam-se duas forças de tração (F), para simular condições, de forma aproximada, de sobrecarga e desuso, nos valores de 4.000 e 200 N, respectivamente.

FIGURA 20 – MODELO BIDIMENSIONAL DE UM BLOCO SOB TRAÇÃO



FONTE: O autor (2019).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este Capítulo é dedicado à apresentação e à discussão dos resultados obtidos utilizando o modelo quimomecanobiológico de RO, nas versões isotrópica e anisotrópica, propostos neste trabalho.

4.1 MODELO UNIDIMENSIONAL PARA VALIDAÇÃO DO MODELO

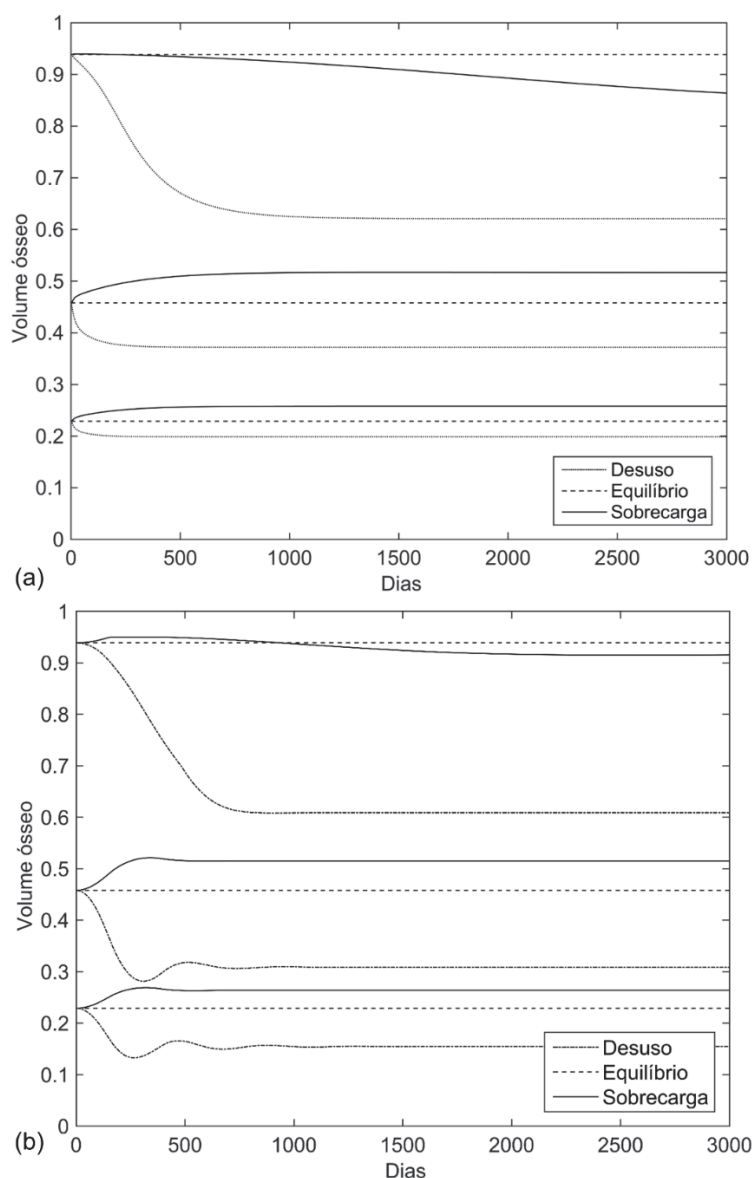
Inicialmente, o modelo quimomecanobiológico foi aplicado à uma geometria simples, unidimensional, simulado em um ponto. O objetivo é validar o modelo de RO. Neste caso, utiliza-se a versão isotrópica do modelo. Consideram-se propriedades iniciais do tecido osteoporótico ($\rho = 0,5 \text{ g/cm}^3$), trabecular ($\rho = 1,0 \text{ g/cm}^3$) e cortical ($\rho = 2,0 \text{ g/cm}^3$). Tais materiais são, posteriormente, submetidos a diferentes intensidades de estímulos, que se manterão constantes, ao longo da simulação. Os estímulos aplicados⁴³ correspondem aos casos de desuso ($0 \xi^*$), equilíbrio (ξ^*) e sobrecarga ($7 \xi^*$). Os resultados utilizando o modelo quimomecanobiológico são comparados com aqueles obtidos com os modelos mecanobiológico de Rüberg et al. (2005) e fenomenológico de Stanford isotrópico (Jacobs, 1994), para as mesmas condições citadas.

4.1.1 Análise de RO em diferentes tecidos e várias situações de carregamento

O modelo quimomecanobiológico apresenta respostas ósseas diferentes para os distintos tecidos ósseos simulados, considerando os diferentes estímulos aplicados (FIGURA 21a). Para o caso de desuso há diferentes níveis de reabsorção óssea para cada tecido ósseo simulado. Nota-se que para o tecido cortical, o nível de reabsorção gerado conduz à uma redução de aproximadamente 35% do volume ósseo inicial (30% de porosidade). Esse valor condiz com outros trabalhos encontrados na literatura (SIETSEMA, 1995; FRITSCH; HELLMICH, 2007, CARDOSO et al., 2013; PASTRAMA et al., 2018), os quais indicam um valor de porosidade de, aproximadamente, 35% para condição de desuso. Para a condição de sobrecarga, há formação de tecido ósseo para todos os tecidos, porém em níveis diferentes como no caso de desuso.

⁴³ Proporcional ao valor do estímulo mecânico de referência, ξ^* .

FIGURA 21 – RESULTADOS DAS SIMULAÇÕES CONSIDERANDO UM MODELO UNIDIMENSIONAL

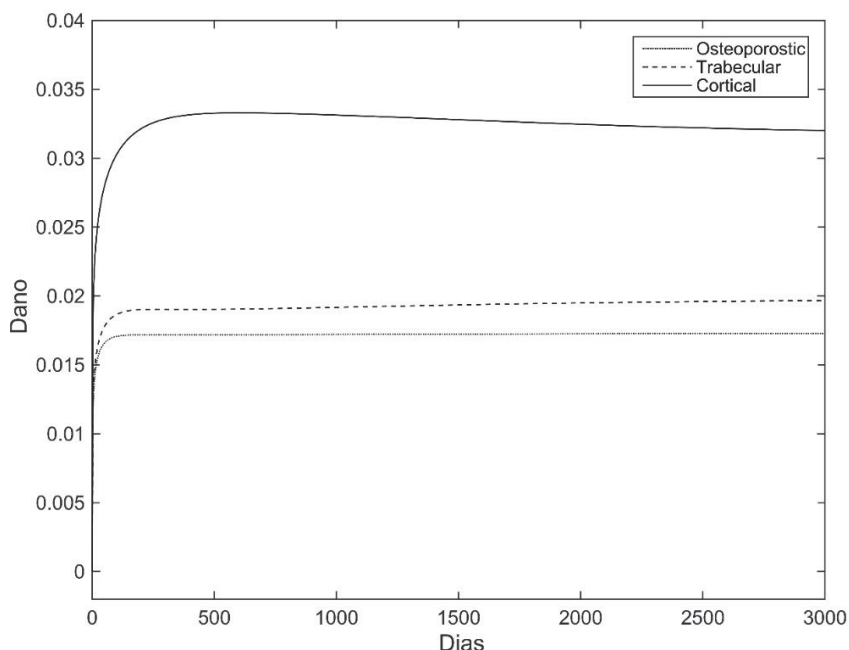


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Evoluções do volume ósseo considerando os modelos de RO (a) quimomecanobiológico e (b) mecanobiológico de Rüberg et al. (2005).

Para o tecido cortical, há formação de tecido ósseo nos primeiros dias de simulação, seguida de reabsorção óssea devido ao alto acúmulo de dano. Para esse caso, o tecido cortical, estando sujeito a um alto nível de esforço, não é capaz de reparar-se tão rápido quanto à produção de microdano, o que conduz, a médio prazo, à reabsorção óssea. Para os outros tecidos simulados, o nível de acúmulo do microdano não é suficiente para provocar uma reabsorção óssea como no caso do osso cortical (FIGURA 22), embora ocorra uma leve reabsorção. Em todas as simulações, um novo estado de equilíbrio é obtido, diferente do estado inicial.

FIGURA 22 – EVOLUÇÃO DO ACÚMULO DE DANO NAS SIMULAÇÕES UTILIZANDO O MODELO QUIMOMEKANOBIOLOGICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA



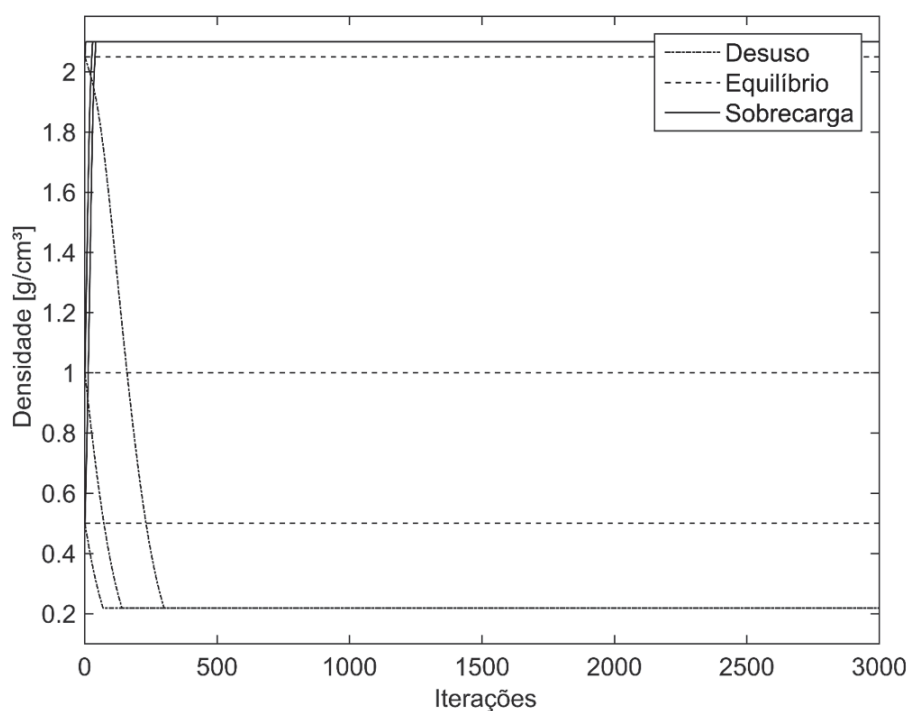
FONTE: O autor (2019).

Os resultados obtidos utilizando o modelo quimomecanobiológico são similares aos obtidos utilizando o modelo mecanobiológico (FIGURA 21b) de Rüberg et al. (2005), porém com algumas diferenças. A primeira se refere à manutenção do estado inicial de equilíbrio durante os primeiros dias de simulação. Com o modelo quimomecanobiológico, a resposta é instantânea. Já para o caso de Rüberg et al. (2005), a resposta óssea inicial é realizada após alguns dias de carregamento. A segunda diferença está associada aos níveis maiores de reabsorção, para o caso de sobrecarga, para os tecidos trabecular e osteoporótico. Na FIGURA 21a, observa-se um nível de reabsorção óssea que conduz os tecidos trabecular e osteoporótico a volumes ósseos de, aproximadamente, 0,37 e 0,21, respectivamente. Na FIGURA 21b, os mesmos tecidos chegam a volumes ósseos de, aproximadamente, 0,31 e 0,17. Outra diferença é a formação de tecido ósseo para o caso de sobrecarga no osso cortical, a qual necessita mais tempo para iniciar a reabsorção óssea devido ao acúmulo de dano. Entretanto, no geral, o comportamento do tecido ósseo é bastante similar em ambos casos.

O distinto comportamento dos diferentes tecidos ósseos, submetidos a diferentes esforços, não é observado quando se utiliza o modelo fenomenológico de RO isotrópico de Stanford (FIGURA 23). As condições de desuso e sobrecarga apresentam reabsorção e formação excessivas, respectivamente. Pode-se notar que,

independente do tecido simulado, os valores mínimo ou máximo permitidos para a densidade óssea são atingidos. A diferença corresponde à quantidade de iterações necessárias para o alcance de tais valores conforme a densidade inicial. Esse comportamento é característico desse tipo de modelos, que descrevem o processo como sendo dependente somente dos níveis de estímulos mecânicos atuais. Isso torna possível a transição entre diferentes tipos de tecidos, como se um tecido ósseo osteoporótico pudesse formar tanto tecido novo que se converteria em um tecido cortical.

FIGURA 23 – APLICAÇÃO DO MODELO FENOMENOLÓGICO DE STANFORD PARA AS SIMULAÇÕES COM O PONTO



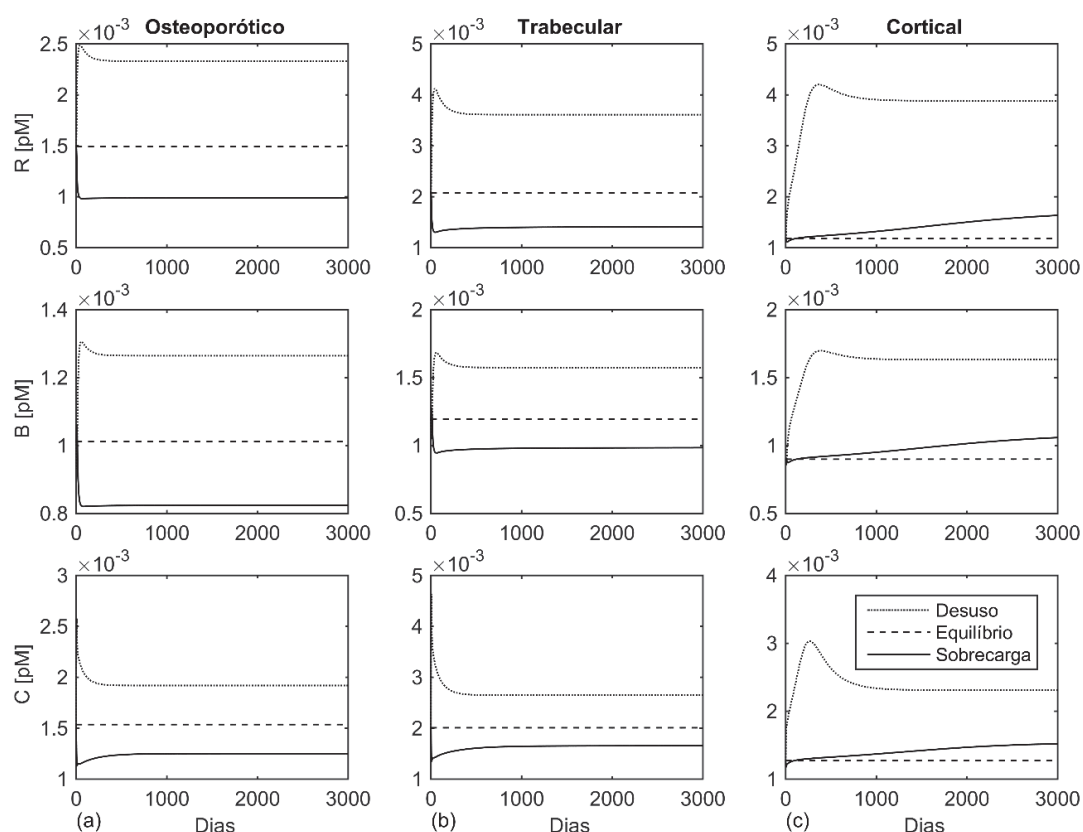
FONTE: O autor (2019).

4.1.2 Evolução das variáveis bioquímicas

Descreve-se, agora, a evolução das variáveis relacionadas ao ambiente bioquímico do processo de RO. A FIGURA 24 apresenta a evolução das populações celulares dos osteoblastos responsivos (R), osteoblastos ativos (B) e osteoclastos (C). Para o caso de desuso, o sinal devido ao carregamento (ver Eq. (33)) diminui, o que aumenta a reabsorção óssea do tecido (efeito inibitório do sinal). Isso é retratado nas populações de osteoclastos (C) de todos os tecidos simulados. Pode-se notar que

instantaneamente há um aumento da população de (C), seguido de uma tendência suave de estabilização após alguns dias de simulação. As populações de R e B também apresentam um aumento da população, porém em menor intensidade que C , o que ocasiona a reabsorção do tecido. Outro fato é que, devido às populações estarem ligadas à área de superfície ativa do osso, cada tecido apresenta um tamanho diferente para cada uma das populações utilizadas para a sua descrição. No caso de sobrecarga, onde o sinal devido ao carregamento aumenta, pode-se notar que todas as populações diminuem para os casos dos tecidos osteoporótico e trabecular. Com o acúmulo de microdano, o sinal mecânico passa a diminuir sua intensidade, o que aumenta a população de osteoclastos (C), provocando o baixo nível de reabsorção ao longo da simulação. Para o tecido cortical, o mesmo comportamento é visualizado, porém com níveis maiores devido ao acúmulo de microdano.

FIGURA 24 – EVOLUÇÃO DAS POPULAÇÕES CELULARES PARA OS DIFERENTES TECIDOS E DISTINTOS CASOS DE CARGA SIMULADOS

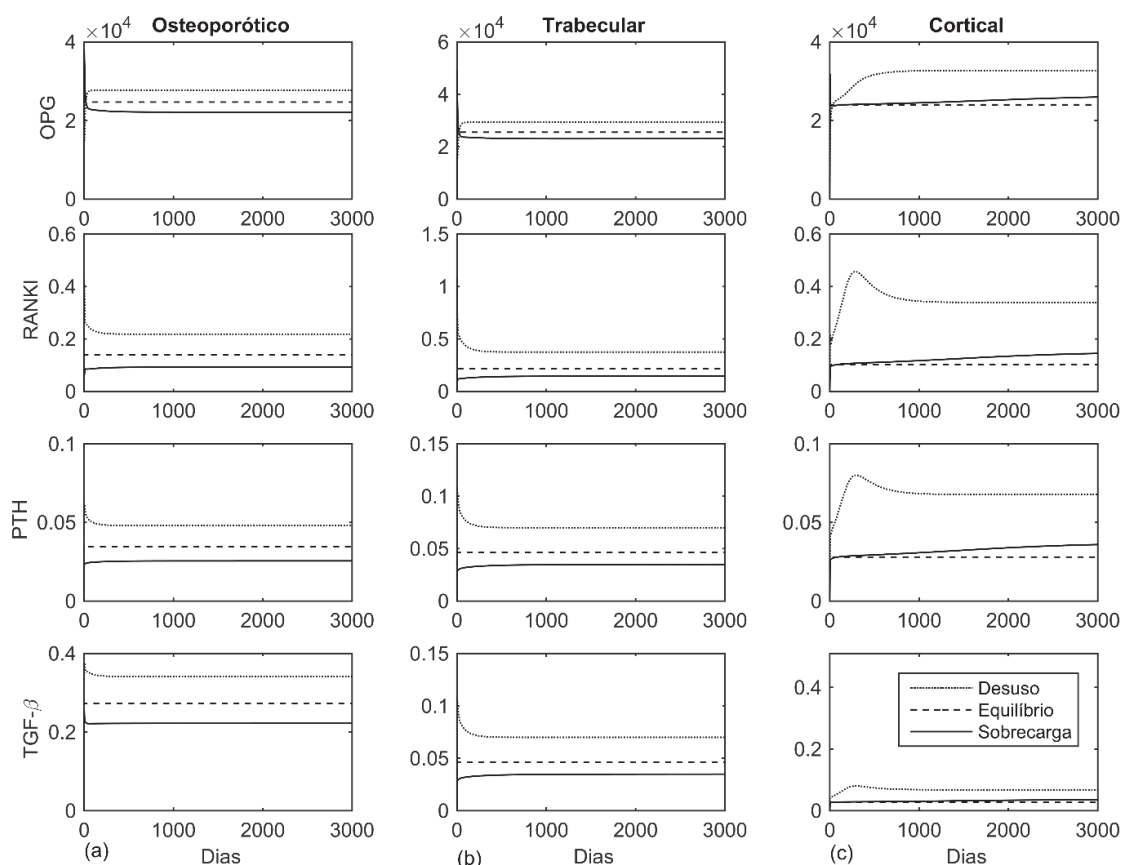


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Populações celulares de R (osteoblastos responsivos), B (osteoblastos ativos) e C (osteocalstos). Tecidos (a) osteoporótico, (b) trabecular e (c) cortical.

A maneira como o sinal mecânico influencia o comportamento de OPG, RANKL, TGF- β e PTH é apresentada na FIGURA 25. Para o caso de desuso, há um aumento instantâneo de RANKL, TGF- β e PTH que conforme indicado anteriormente, estão associados ao processo de reabsorção do tecido ósseo. Após alguns dias de simulação, os fatores bioquímicos apresentam um comportamento suave decrescente, condizente com o comportamento dos tecidos ósseos simulados. A reabsorção é prevenida pelo aumento da concentração de OPG, que se liga com o RANKL e cresce suavemente ao longo dos primeiros dias até alcançar seu estado de equilíbrio. Para o caso de sobrecarga, o comportamento é o inverso para os tecidos osteoporótico e trabecular. Para tais tecidos, as distintas substâncias bioquímicas consideradas relacionadas com a reabsorção tem uma redução inicial seguida de um aumento suave até o estado de equilíbrio, enquanto que o OPG decresce, também de forma suave, até o estado de equilíbrio. Para o tecido cortical, todas as substâncias aumentam, apresentando comportamento distinto devido ao acúmulo de microdano.

FIGURA 25 – EVOLUÇÃO DOS LIGANTES E RECEPTORES PARA DIFERENTES TECIDOS E CASOS DE CARBA NO MODELO QUIMOMEKANOBIOLOGICO

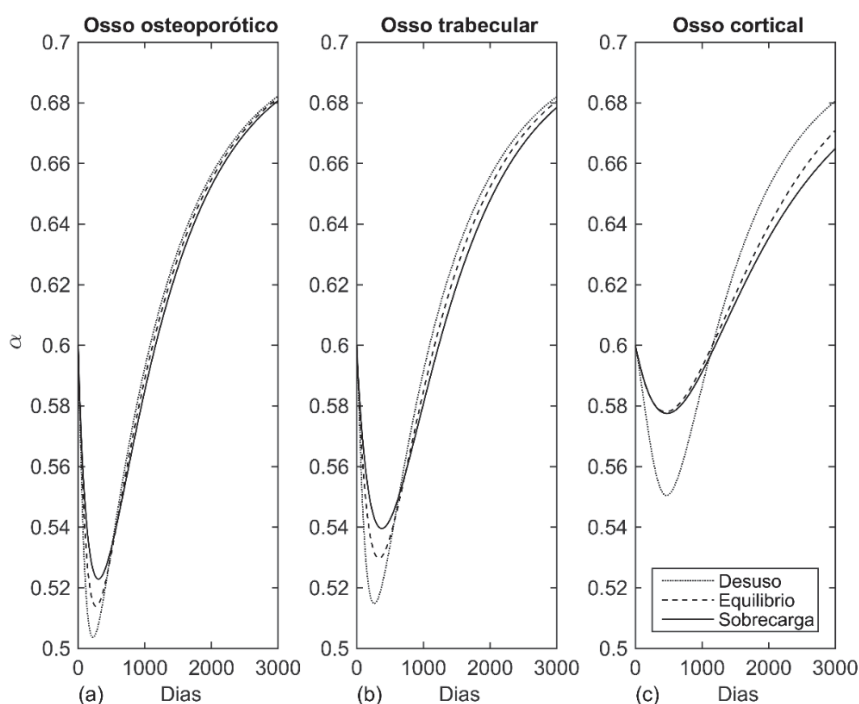


FONTE: o autor (2019).

4.1.3 Análise da evolução da mineralização do tecido ósseo

A evolução da segunda fase do processo de mineralização (FIGURA 26) segue a sequência, dos estágios envolvidos com a RO, como descrita na literatura, ou seja, de ativação-reabsorção-formação. Inicialmente, o estímulo é “sentido” pelo osteócitos que, posteriormente, enviam um sinal de recrutamento aos osteoclastos, os quais iniciam o processo de reabsorção óssea no local. Após esse estágio, há um período de transição seguido pelo recrutamento dos osteoblastos que iniciam a formação do novo tecido. Vale lembrar que o tempo inicial ($t = 0$) é referente à primeira fase do processo, sendo esta considerada instantânea.

FIGURA 26 – EVOLUÇÃO DO PROCESSO DE MINERALIZAÇÃO (α) DO TECIDO ÓSSEO



FONTE: o autor (2019).

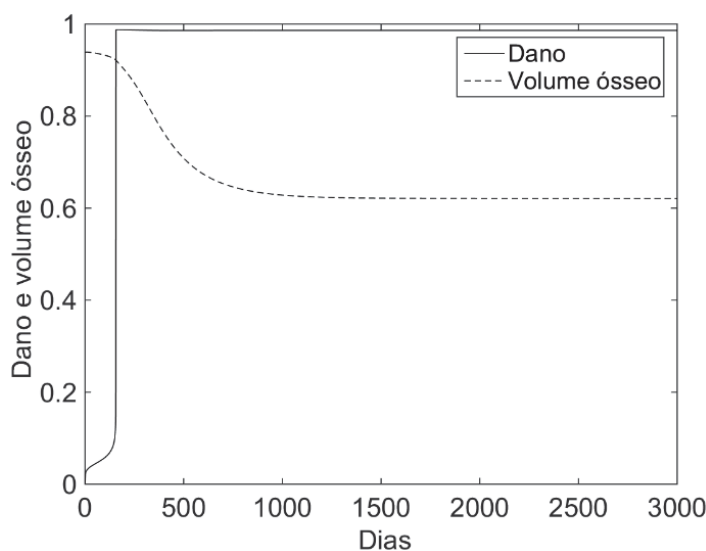
Como se pode notar, a sequência de reabsorção seguida pela formação óssea é visualizada para todas as simulações, não dependendo do tipo do tecido ou do estímulo aplicado. Isso indica também que, independentemente dos níveis de deformação do material e do microdano atual, o ciclo de remodelação sempre começa pela reabsorção do tecido, reduzindo o volume ósseo e, conseqüentemente, um decréscimo da mineralização do tecido. O período de reabsorção inicial, apresentado até o quinquagésimo dia aproximadamente, é maior para o tecido osteoporótico, na

condição de desuso. Pode-se notar, também, que a condição de sobrecarga conduz à uma mineralização menor ao final que para as outras situações simuladas.

4.1.4 Análise do processo de RO sobre a condição de sobrecarga

Finalmente, investiga-se o comportamento do tecido ósseo cortical sujeito à um valor de tração constante de 34 MPa (FIGURA 27). O objetivo é avaliar a evolução do tecido em uma situação de esforço elevado que se mantém durante um longo período de tempo. Esta situação gera um acúmulo intenso e muito rápido de microdano, de forma que o tecido não possui capacidade de reparar-se com a mesma velocidade. Assim, o acúmulo gerado aumenta exponencialmente, obtendo seu máximo valor permitido, igual a 1, o que caracteriza a falha local do material. O acúmulo de dano está associado ao efeito inibitório do sinal (conforme o aumento do nível do microdano, menor é o sinal). Assim, aumenta-se o recrutamento de osteoclastos, o que conduz à uma reabsorção óssea severa.

FIGURA 27 – EVOLUÇÕES DO VOLUME ÓSSEO E DANO SOB TRAÇÃO CONSTANTE



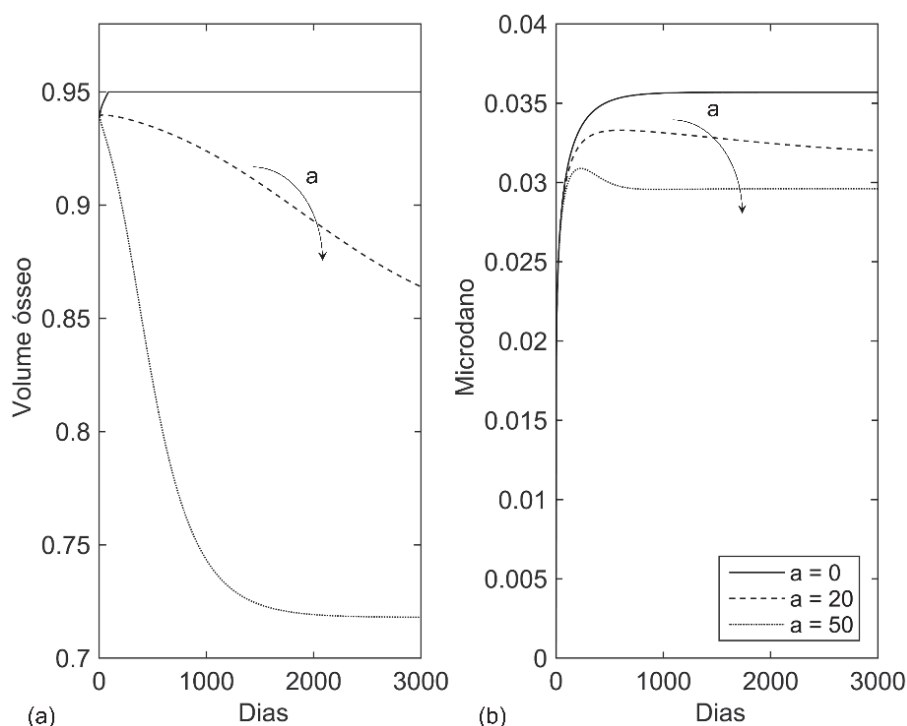
FONTE: o autor (2019).

4.1.5 Análise de sensibilidade dos parâmetros α e c para determinação do sinal mecânico

Avalia-se, agora, a evolução do tecido ósseo cortical, sujeito às condições de desuso e sobrecarga, quando se modificam os parâmetros α e c , associados ao sinal mecânico S , na Eq. (33).

O parâmetro a está associado à velocidade de acúmulo do microdano para um dado sinal mecânico. Assim, quanto menor o valor do parâmetro, menos significativo se torna o microdano na determinação do sinal. Isso pode ser visualizado na FIGURA 28a. Nesta figura, observa-se que sempre é formado tecido ósseo quando a é nulo, já que o tecido se remodela constantemente até o máximo valor permitido, mesmo com um valor significativo de microdano acumulado (FIGURA 28b). Já quando o valor do parâmetro é aumentado, o efeito do microdano, sobre o processo de RO, passa a ser significativo, o que gera a reabsorção óssea como esperado (FIGURA 28a) devido ao efeito inibitório do sinal mecânico ($a = 20$). E quando se aumenta ainda mais o parâmetro ($a = 50$), observa-se um nível excessiva de reabsorção óssea (FIGURA 28a). Para o caso de desuso, a modificação do parâmetro a não modifica o resultado, já que não há produção de microdano.

FIGURA 28 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO PARÂMETRO a DA EQUAÇÃO DE DETERMINAÇÃO DO SINAL MECÂNICO



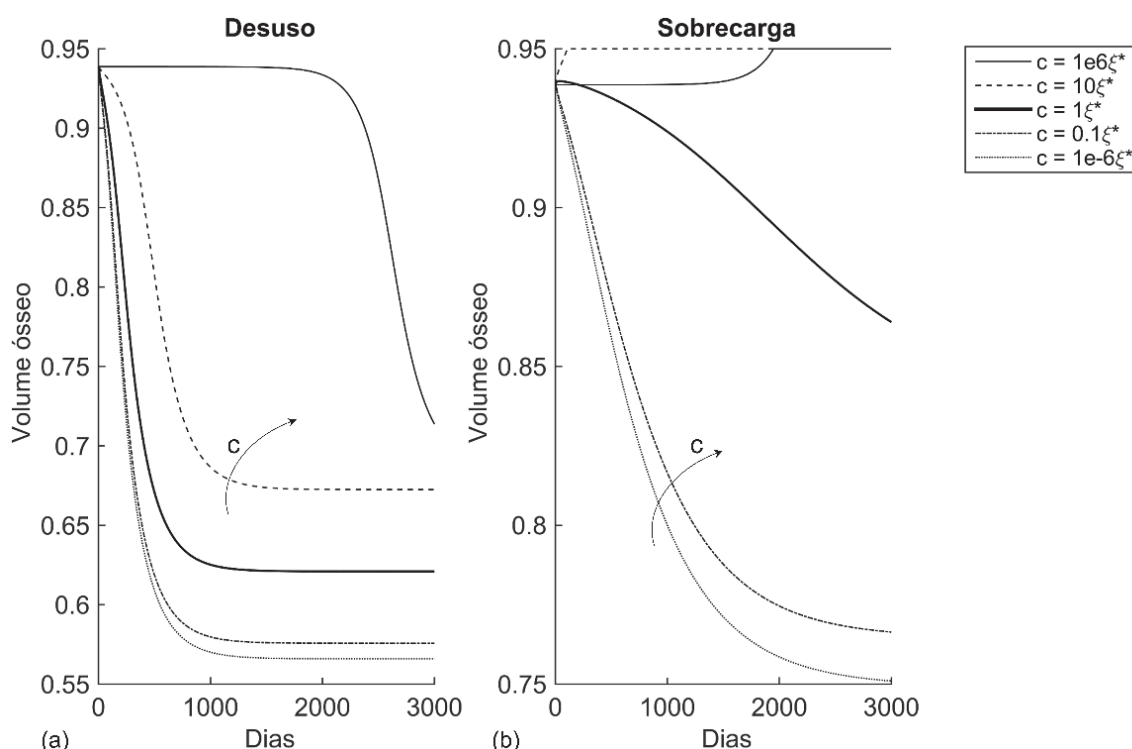
FONTE: o autor (2019).

LEGENDA: Evoluções do (a) volume ósseo e do (b) microdano para a condição de sobrecarga.

O parâmetro c está associado ao efeito do estímulo mecânico sob o processo de RO. Para as simulações, são atribuídos os valores de $1,0e^{-6}\xi^*$, $0,1\xi^*$, ξ^* , $10\xi^*$ e $1,0e^6\xi^*$ ao parâmetro c . Para o caso de desuso (FIGURA 29a), a diminuição do

parâmetro c gera reabsorção excessiva do tecido ósseo. O aumento deste parâmetro gera um atraso no início do processo de reabsorção para valores maiores que 1. Para o caso de sobrecarga (FIGURA 29b), o mesmo comportamento é visualizado. Porém, quando o valor de c é superior a 1, o estímulo mecânico passa a ser predominante na determinação do sinal (Eq. (33)), o que evita a reabsorção causada pelo acúmulo de microdano, como no caso apresentado utilizando o valor de c igual a 1.

FIGURA 29 – ANÁLISE PARAMÉTRICA DO PARÂMETRO c DA EQUAÇÃO DE DETERMINAÇÃO DO SINAL MECÂNICO



FONTE: o autor (2019).

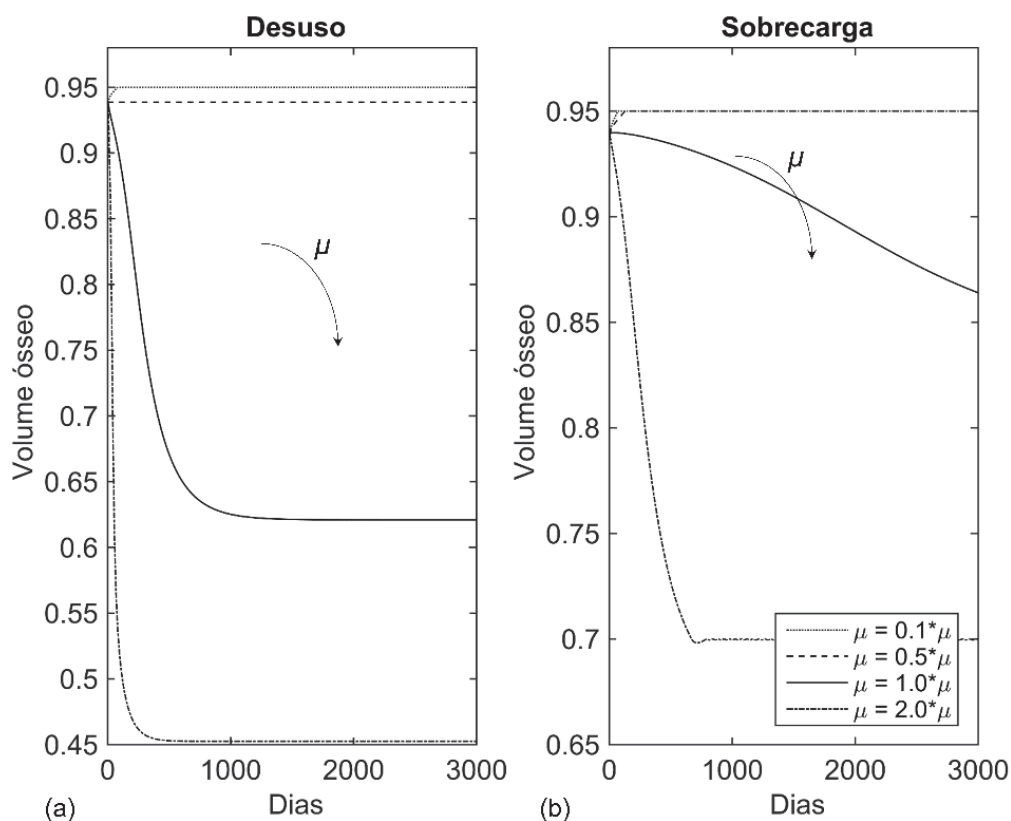
4.1.6 Análise de sensibilidade do parâmetro μ relacionado às taxas de vinculação e desvinculação

Nesta seção, avalia-se a influência do parâmetro μ , das Eqs. (30) e (31), associado às taxas de vinculação e desvinculação entre receptores e ligantes. É interessante lembrar que tal parâmetro é determinado a partir da relação entre os volumes ósseo atual e inicial (v_b/v_{b_0}). Utilizam-se os valores $0,1\mu$, $0,5\mu$, μ e $2,0\mu$ para estas simulações. Considera-se o tecido cortical sob condições de desuso (FIGURA 30a) e sobrecarga (FIGURA 30b). Em ambas as situações, quando se utiliza o valor de $0,1$, a atividade osteoclástica se torna nula, o que impede a reabsorção, mesmo

para o caso de desuso (FIGURA 30a). Quando o valor é maior que 1, a tendência é que exista um ambiente favorável a reabsorção do tecido ósseo. O máximo valor considerado gera reabsorção excessiva em ambos os casos.

O sinal mecânico atua diretamente nas taxas de vinculação e desvinculação químicas existentes entre ligantes e receptores, os quais controlam a atividade celular da BMU. Como pode ser visto na FIGURA 30, a mudança do sinal causa grandes variações no volume ósseo, seja considerando o desuso ou a sobrecarga. Para o desuso, ocorre reabsorção do tecido ósseo. Esse processo pode acontecer em situações de baixa gravidade ou em períodos longos de recuperação pós-cirúrgica, onde o indivíduo operado diminui os esforços aplicados sobre o membro operado. Entretanto, a reabsorção do tecido ocorre até um certo ponto onde a BMU encontra um novo ponto de equilíbrio fisiológico (FIGURA 21a).

FIGURA 30 – INFLUENCIA DO PARAMETRO μ SOBRE A EVOLUÇÃO DO TECIDO CORTICAL



FONTE: o autor (2019).

LEGENDA: tecido cortical sob (a) desuso e (b) sobrecarga.

A sobrecarga é uma forma efetiva de aumento das micro trincas no tecido ósseo (microdano). Estas microfissuras são reparadas durante o processo de RO, quando há a troca do tecido velho por um novo. O efeito do microdano está ligado à

transmissão do sinal mecânico às células e, também, nas conexões entre os osteócitos. Quando esta rede é quebrada, inicia-se um processo de apoptose celular, aumentando os níveis de RANKL localmente. Isso acarreta em um aumento dos níveis de reabsorção óssea, o que pode levar à fratura do tecido ósseo, como no caso simulado do osso cortical (FIGURA 21a).

4.2 MODELO BIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO

O processo de RO, aplicado à geometria bidimensional do fêmur humano, é composto de duas partes. Inicia-se a simulação a partir de uma distribuição de densidades heterogênea, similar à de uma radiografia, diferentemente da abordagem convencional aplicada a modelos fenomenológicos de RO (BEAUPRÉ et al, 1990a; WEINANS et al., 1992; JACOBS, 1994; JACOBS et al. 1997; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Basicamente, o modelo de RO quimomecanobiológico não é capaz de prever adequadamente o comportamento do tecido ósseo sendo iniciado a partir de uma distribuição inicial não fisiológica. O processo de RO não está associado somente ao estímulo mecânico externo, como nos casos fenomenológicos, mas também a aspectos genéticos e metabólicos (RÜBERG, 2003).

Assim, a primeira fase da simulação está relacionada à obtenção de uma distribuição de densidades característica da morfologia femoral, aplicando o modelo de RO de Stanford isotrópico (JACOBS, 1994) apresentado no APÊNDICE A. Conforme apresentado por Dicati (2019), tal modelo apresenta problemas quanto à obtenção de uma solução única final, quando as análises possuem diferentes valores iniciais. Conforme proposto pela autora, são necessárias modificações como a utilização de uma zona morta nula, a utilização de expoentes de mesmo valor nas equações do módulo de elasticidade e a que determina o estímulo mecânico à nível de tecido, além de equações que garantem as continuidades das funções do módulo de elasticidade e do coeficiente de Poisson. Assim, é possível obter uma única solução e que caracteriza a condição de equilíbrio do fêmur. Essa distribuição é utilizada como condição inicial para o modelo utilizado na tese.

A partir de cada valor de densidade, de cada ponto de integração, obtida via aplicação do modelo de Stanford isotrópico, e dos parâmetros apresentados nas TABELA 1 e 3, foi possível determinar os valores iniciais para as populações celulares que descrevem a BMU e o volume ósseo. Para tal, utiliza-se o método de Newton-

Raphson, aplicando-o ao sistema de equações diferenciais (Eq. (20) – (23)). Dessa forma, é possível obter o estado de equilíbrio inicial do sistema. Posteriormente, aplica-se o modelo de RO quimomecanobiológico para obtenção do histórico de todas as variáveis associadas ao processo: osteoblastos responsivos e ativos, osteoclastos, microdano, mineralização e volume ósseo. Nessa segunda fase, realizaram-se duas análises de 400 dias para a simulação do processo de RO considerando as versões isotrópica e anisotrópica do modelo quimomecanobiológico.

É importante realçar que, na segunda parte da simulação, o tempo característico biológico possui um real significado, ao contrário do modelo de RO de Stanford, onde o tempo de simulação está associado unicamente ao número de ciclos, não possuindo qualquer relação com o tempo biológico característico do processo. Nesse sentido, a utilização do modelo de RO de Stanford é efetiva somente para a obtenção da configuração de equilíbrio da estrutura do fêmur. Para a abordagem anisotrópica, utiliza-se o índice de anisotropia, ω (ver Eqs.(52), (53) e (58)) igual a 0.50.

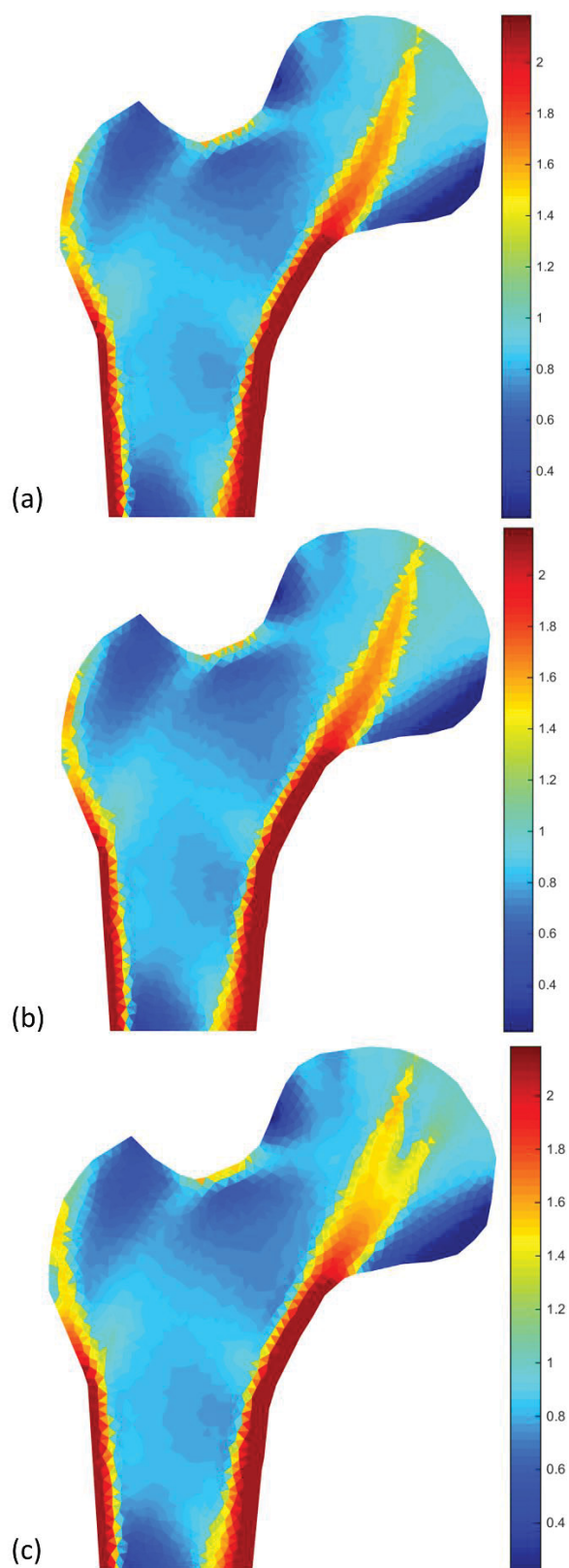
4.2.1 Obtenção da distribuição de densidades inicial

A FIGURA 31 apresenta as distribuições finais de densidades decorrentes de análises de 300 iterações, partindo de três campos homogêneos de densidades: 0,5 g/cm³ (FIGURA 31a), 1,0 g/cm³ (FIGURA 31b) e 2,0 g/cm³ (FIGURA 31c). Para que se quantifique a diferença entre as distribuições de densidades (F_{dif}), aplica-se o seguinte indicador

$$F_{dif}(\rho_n, \rho_{ref}) [\%] = \frac{100}{\rho_t} \left[\frac{1}{Nels} \sum_{j=1}^{Nels} (\rho_n^j - \rho_{ref}^j)^2 \right]^{1/2}, \quad (60)$$

onde $Nels$ é o número de elementos total da malha, ρ_t é o valor de densidade cortical máxima ($\rho_t = 2,1 \text{ g/cm}^3$), ρ_n é o campo de densidades obtido através da simulação utilizando o MEF e ρ_{ref} é o campo de densidades de referência. Para a determinação da diferença entre as distribuições, utilizam-se todos os campos obtidos via MEF como referência. A TABELA 6 apresenta os valores referentes à diferença entre os campos apresentados na FIGURA 31.

FIGURA 31 – DISTRIBUIÇÕES DE DENSIDADES OBTIDAS COM O MODELO FENOMENOLÓGICO



FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: Distribuições de densidades (g/cm^3) obtidas em simulações iniciadas com um campo homogêneo no valor de (a) 0,5, (b) 1,0 e (c) 2,0 g/cm^3 .

TABELA 6 – DIFERENÇAS (%) ENTRE AS DISTRIBUIÇÕES FINAIS DE DENSIDADES

Densidade inicial	1,0 g/cm ³	2,0 g/cm ³
0,5 g/cm ³	1,9712	5,1521
1,0 g/cm ³	-	4,8498

FONTE: O autor (2019).

Pode-se notar, em todos os casos, a obtenção da distribuição de densidades que caracteriza a estrutura do fêmur. As estruturas apresentam os principais aspectos morfológicos femorais como a formação das camadas corticais no entorno da diáfise femoral, a formação do canal medular e a distribuição de densidade trabecular característica da porção proximal e o triângulo de Ward.

Observa-se, também, o controle efetivo realizado pelo processo de suavização, por média nodal, do campo de tensões para controle da formação do fenômeno de *checkerboard* (SOFFIATTI et al., 2017). Quanto à quantificação da diferença entre os campos, dada pela Eq. (60), a maior diferença aparece para a distribuição iniciada com densidade homogênea de 2,0 g/cm³. Esse comportamento também foi visualizado por Dicati (2019) para modelos tridimensionais do fêmur humano.

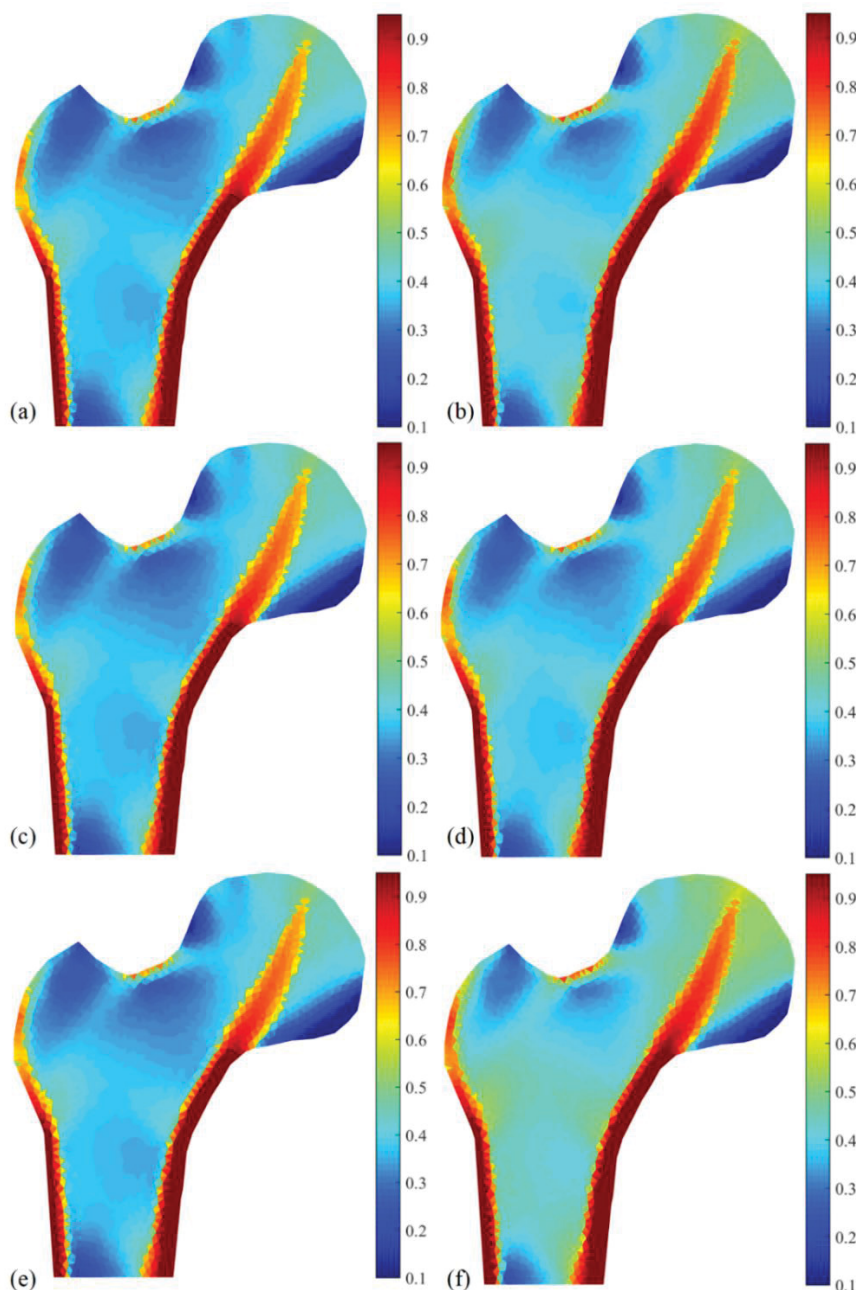
A partir da pouca diferença existente entre as distribuições ao aplicar-se a metodologia utilizada por Dicati (2019), é possível que se utilize qualquer uma delas como condição inicial do modelo quimomecanobiológico. Assim, seguindo as abordagens utilizadas em vários trabalhos (JACOBS, 1994, JACOBS et al. 1997, DOBLARÉ; GARCÍA, 2002), utiliza-se a distribuição final de densidades da simulação iniciada com densidade homogênea de 0,5 g/cm³ (FIGURA 31a).

4.2.2 Aplicação das versões isotrópica e anisotrópica do modelo quimomecanobiológico

As distribuições finais do volume ósseo referentes às versões isotrópica (FIGURA 32b) e anisotrópica (FIGURA 32d) do modelo quimomecanobiológico, obtidas após 400 dias, apresentam distribuições de volume ósseo muito próximas àquelas utilizadas como condição inicial (FIGURA 32a e 32c). As variações nas distribuições são dadas pelas diferentes metodologias utilizadas para a descrição do processo de RO. Por fim, camparam-se as distribuições do modelo quimomecanobiológico com a obtida utilizando o modelo de Rüberg et al. (2005) (APÊNDICE B), apresentada na FIGURA 32f. Nota-se o mesmo comportamento de

quase estabilidade no processo, o que é esperado, visto que o modelo quimomecanobiológico compartilha os conceitos do modelo mecanobiológico de Rüberg et al. (2005). Ambos resultados podem ser comparados à distribuição de uma radiografia do fêmur humano (FIGURA 33).

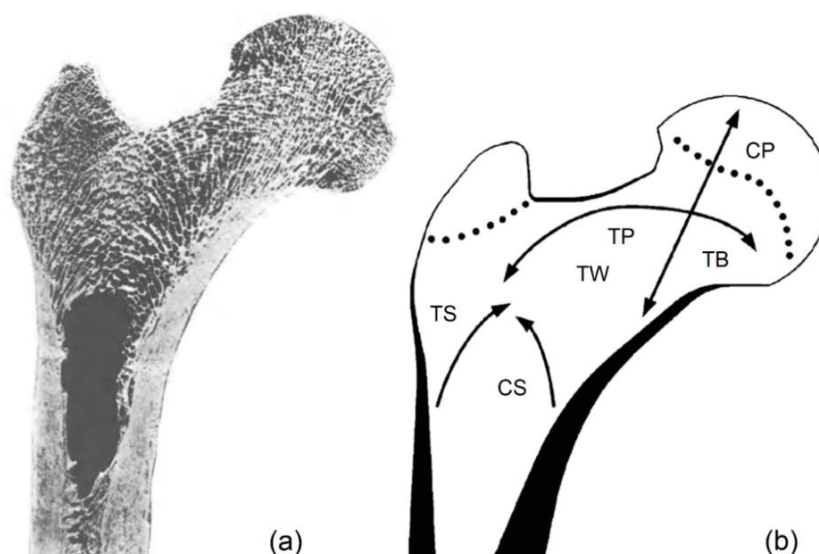
FIGURA 32 – DISTRIBUIÇÕES DE VOLUME ÓSSEO UTILIZANDO O MODELO GEOMÉTRICO 2D DO FÊMUR



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: distribuições de volume ósseo (a,c,e) inicial, obtidas utilizando o modelo de RO de Stanford isotrópico, e finais (b,d,f), utilizando o modelo quimomecanobiológico apresentado na tese, em sua versão (b) isotrópica e (d) anisotrópica e (f) mecanobiológico de Rüberg et al. (2005)

FIGURA 33 – CARACTERÍSTICAS DA DISTRIBUIÇÃO DE DENSIDADES DO FÊMUR HUMANO



FONTE: Adaptado de Wolff (1986) e Jang e Kim (2008).

LEGENDA: (a) radiografia do fêmur humano (vista anteroposterior) e (b) grupos de tração e compressão primários e secundários. Na FIGURA 31b: CP, TP, CS, TS, TW e TB significam, respectivamente, grupos de compressão primário, tração primário, compressão secundário, tração secundário, triângulo de Ward e triângulo de Babcock⁴⁴.

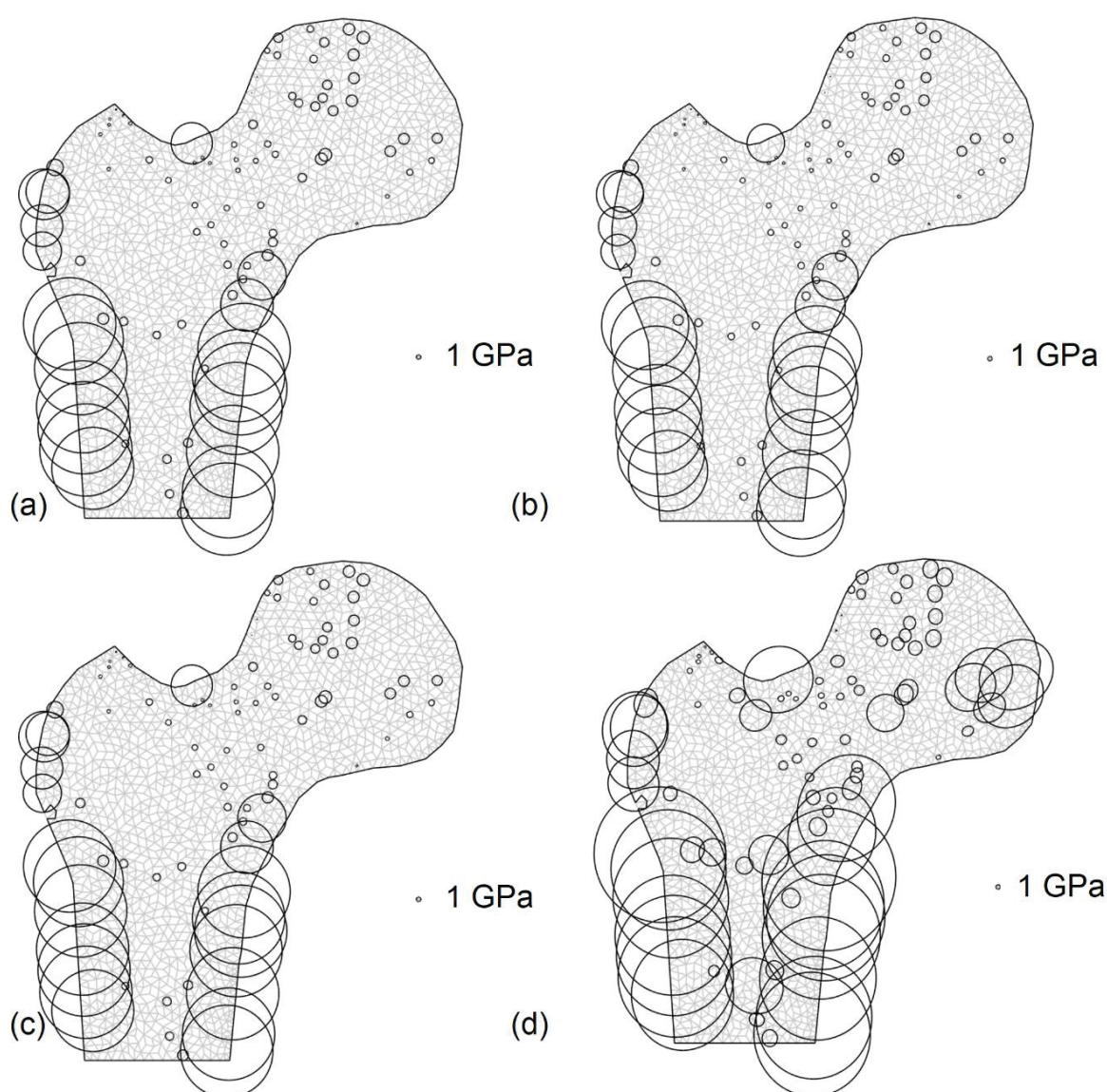
Outra variável observada é a rigidez do tecido ósseo (FIGURA 34). Pode-se notar que para a versão isotrópica (FIGURA 34a e 34b) do modelo de RO, a rigidez, caracterizada por uma circunferência, não apresenta variações significativas no final dos 400 dias de simulação. Entretanto, para o caso anisotrópico (FIGURA 34d), observa-se o alinhamento progressivo das direções principais do material com os grupos primários e secundários de tração e compressão ao longo da estrutura femoral, tanto para o tecido cortical como o trabecular, enquanto que a distribuição de densidade (volume ósseo) se mantém praticamente constante. Essa pequena tendência à anisotropia do material está associada à pequena taxa de variação do volume ósseo. A versão anisotrópica do modelo está diretamente associada à taxa de variação do volume ósseo (\dot{v}_b). Como pode ser visualizado, as distribuições de volume ósseo inicial (FIGURA 32b) e final (FIGURA 32d) são muito semelhantes.

Pode-se notar um comportamento com pouca variação das populações celulares e do volume ósseo, como mostrado pelo campo de volume ósseo, para cada uma das simulações (FIGURA 35 e 36). Observa-se que há uma maior atividade, mesmo que de pouca intensidade, para o tecido trabecular em ambos casos (FIGURA

⁴⁴ Uma região radiolúcida da região subcapital que é uma localização comum de aparição de tuberculose da articulação do quadril

35b e 36b). O módulo de elasticidade, na versão isotrópica (FIGURA 34) segue basicamente o comportamento da mineralização do tecido ósseo, que inicialmente possui um decréscimo (devido à reabsorção óssea inicial), seguida de formação. A produção do microdano possui um comportamento não-linear e é maior para o tecido cortical (FIGURA 35a e 36a) que para o trabecular (FIGURA 35b e 36b). Essa produção é maior para o caso isotrópico (FIGURA 35) que para o anisotrópico (FIGURA 36).

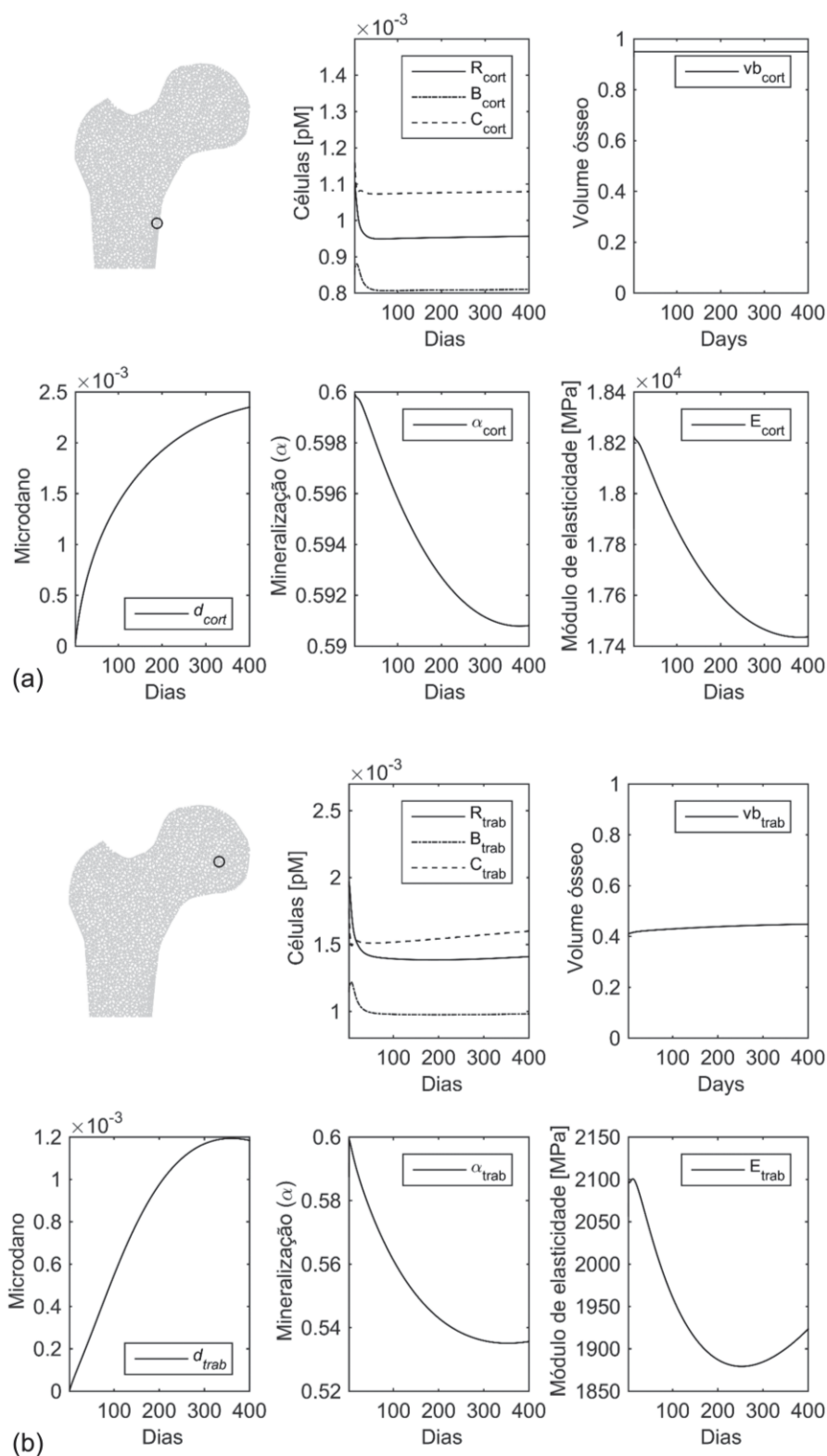
FIGURA 34 – RIGIDEZ DO TECIDO ÓSSEO



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Simulação considerando as versões (a-b) isotrópica e (c-d) anisotrópica do processo de RO como a abordagem quimomecanobiológica. Rigidezes (a,c) iniciais e (b,d) finais.

FIGURA 35 – COMPORTAMENTO DO TECIDO ÓSSEO ISOTRÓPICO

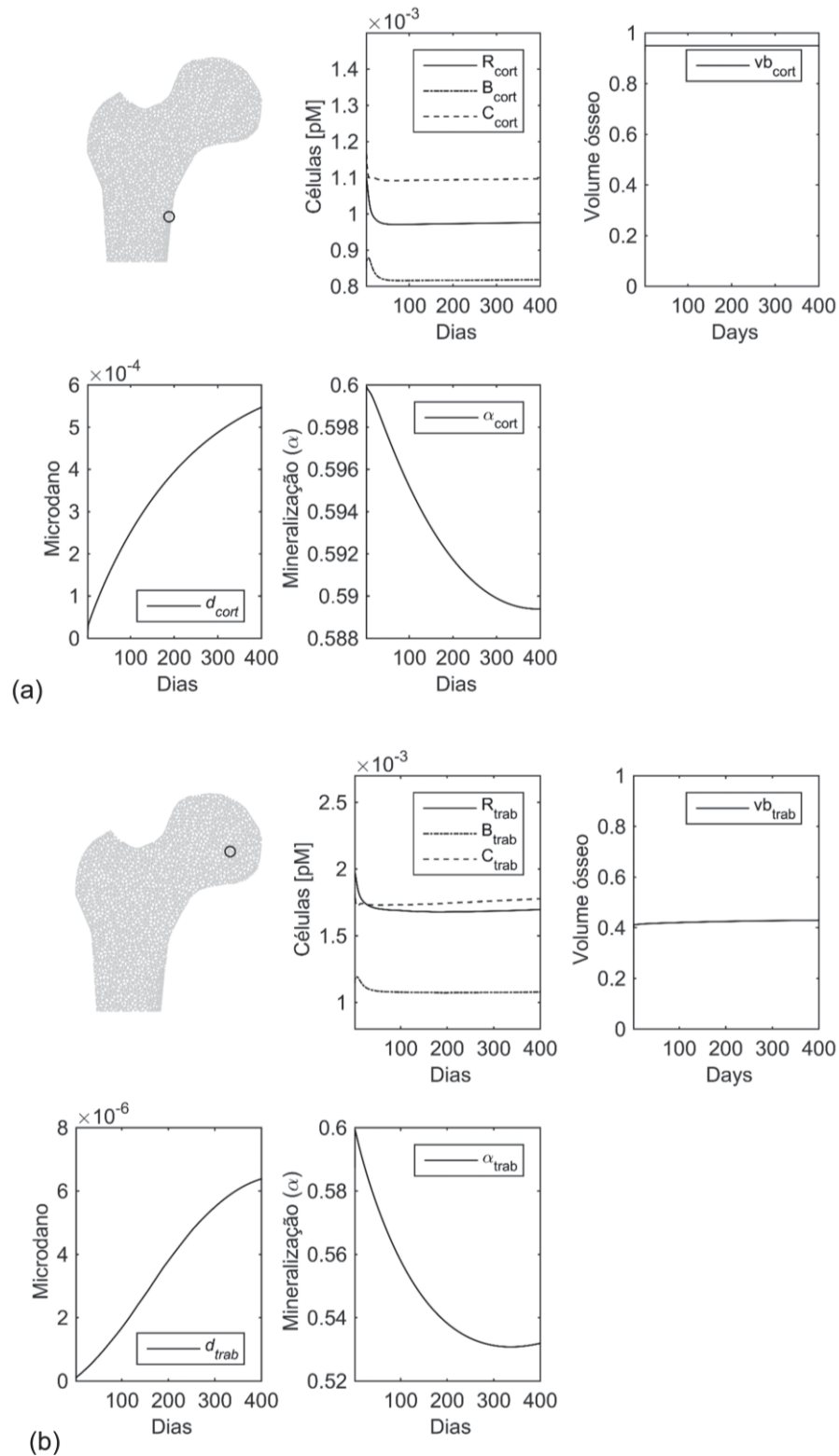


FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Comportamento de diferentes variáveis do modelo quimomecanobiológico de RO, em sua versão isotropica, ao longo da simulação de 400 dias, para os tecidos (a) cortical e (b) trabecular.

Variáveis plotadas: populações celulares de osteoblastos responsivos (R), osteoblastos ativos (B), osteoclastos (C), dano (d), mineralização (α) e o módulo de elasticidade.

FIGURA 36 – COMPORTAMENTO DO TECIDO ÓSSEO ANISOTRÓPICO



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Comportamento de diferentes variáveis do modelo quimomecanobiológico de RO, em sua versão anisotrópica, ao longo da simulação de 400 dias, para os tecidos (a) cortical e (b) trabecular.

Variáveis plotadas: populações celulares de osteoblastos responsivos (R), osteoblastos ativos (B), osteoclastos (C), dano (d) e mineralização (α).

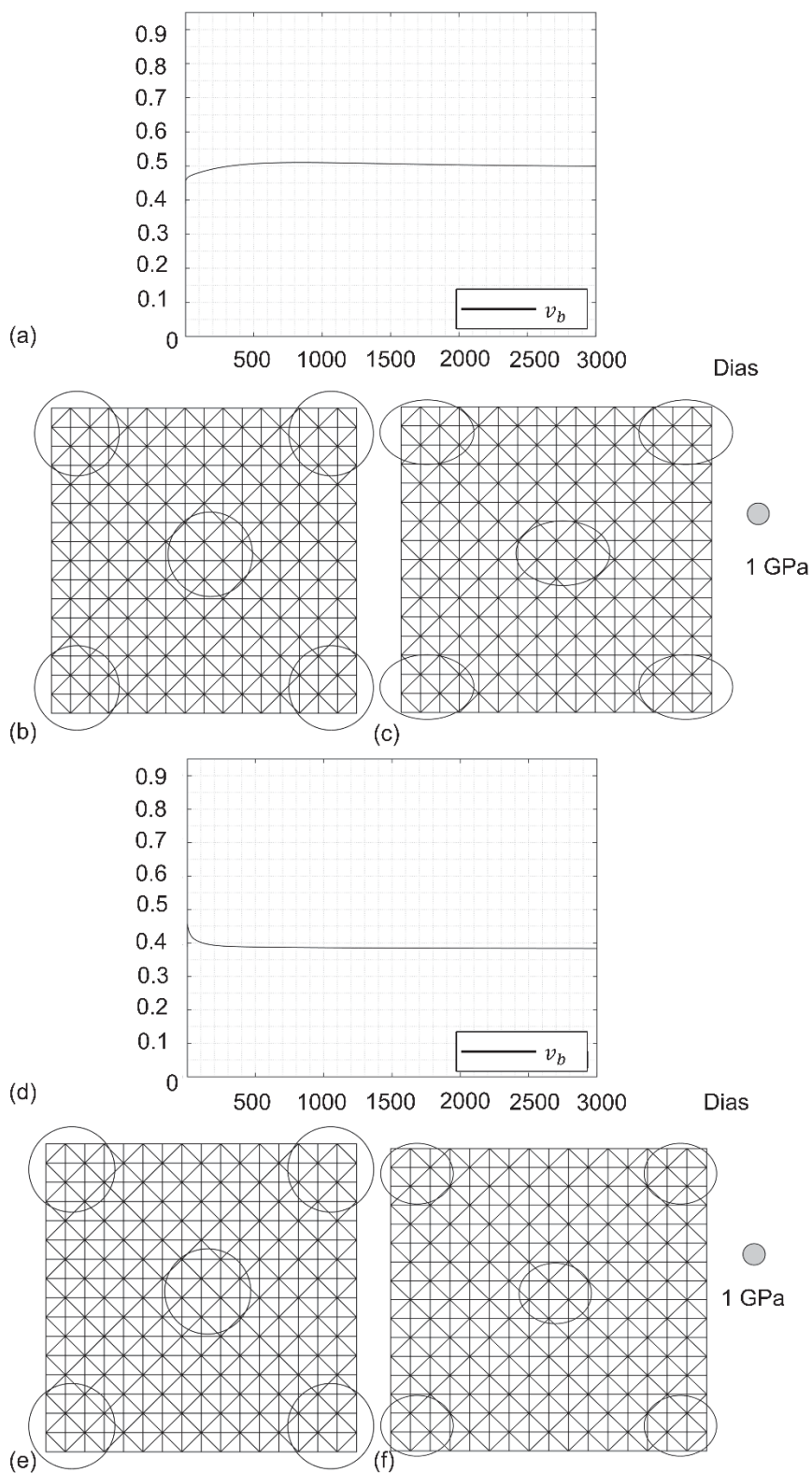
Como visto para o caso unidimensional (FIGURA 21), a aplicação de um estímulo constante eleva (diminui) o nível de atividade celular, o que produz formação (reabsorção) do tecido ósseo, conduzindo-o a outro estado de equilíbrio no final do processo. A ideia para a simulação utilizando o bloco bidimensional é a mesma. Visa-se, ao seu final, obter o alinhamento progressivo da microestrutura do material em relação às direções principais do carregamento aplicado.

Como posto anteriormente, simulam-se duas situações de carregamento: a primeira referente à sobrecarga e a segunda simula uma condição similar ao desuso. Iniciam-se as simulações com uma distribuição de densidade homogênea de 0.5 g/cm^3 e isotrópica. Considera-se um índice de anisotropia (ω) igual a 0.3 e a 0.5. Por fim, realizam-se simulações de 3.000 dias.

Nas FIGURAS 37 e 38, observa-se o comportamento anisotrópico do tecido ósseo, com a utilização da versão anisotrópica do modelo quimomecanobiológico, para os casos de sobrecarga (FIGURAS 37a, 37b, 37c, 38a, 38b e 38c) e de desuso (FIGURAS 38d, 38e, 38f, 38d, 38e e 38f). Para os casos de sobrecarga, as elipses apresentam uma maior rigidez na direção do carregamento de tração aplicado sobre a geometria, enquanto que para o desuso, a elipse tende a sofrer uma redução mais significativa na direção transversal ao carregamento aplicado.

Quanto ao índice de anisotropia, nota-se a sua influência no tamanho da elipse gerada quando tal índice é aumentado. Para o valor de 0,3 (FIGURA 37), a anisotropia gerada ao final apresenta uma condição similar à literatura, onde a relação entre os valores máximo e mínimo de rigidez é de aproximadamente 1,50 (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Quando se aumenta o valor do índice de anisotropia (FIGURA 38), há um alongamento da elipse na direção do carregamento aplicado. Para o caso de desuso ocorre a manutenção do tamanho do raio original da elipse na direção longitudinal (no sentido do carregamento aplicado) (FIGURA 38f). Observa-se, também, que quando se comparam as condições de sobrecarga (FIGURA 38c) e de desuso (FIGURA 38f), não há significativa distinção entre os tamanhos dos raios das elipses na direção do carregamento aplicado.

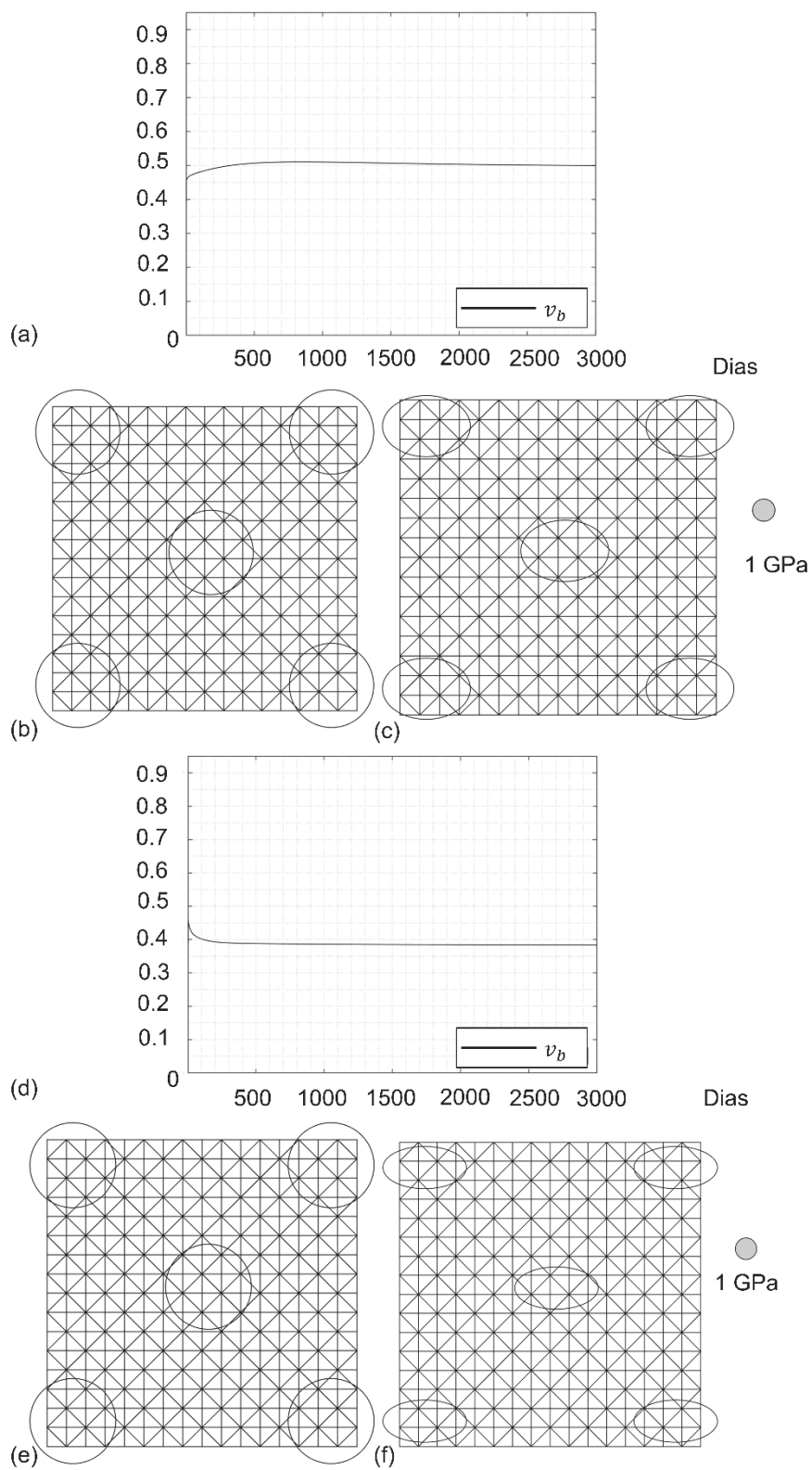
FIGURA 37 – COMPORTAMENTO ANISOTRÓPICO DO TECIDO TRABECULAR COM UM ÍNDICE DE ANISOTROPIA IGUAL A 0,3



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Evolução temporal do volume ósseo considerando (a) sobrecarga e (d) desuso, para simulações de 3000 dias. Elipses que caracterizam a anisotropia do material (b-e) iniciais e (c-f) finais para as condições de (b,c) sobrecarga e (e,f) desuso.

FIGURA 38 – COMPORTAMENTO ANISOTRÓPICO DO TECIDO TRABECULAR COM UM ÍNDICE DE ANISOTROPIA IGUAL A 0,5



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Evolução temporal do volume ósseo considerando (a) sobrecarga e (d) desuso, para simulações de 3000 dias. Elipses que caracterizam a anisotropia do material (b-e) iniciais e (c-f) finais para as condições de (b,c) sobrecarga e (e,f) desuso.

O modelo fenomenológico utilizado permite comprovar a lei de Wolff que diz que o tecido ósseo se adapta ao esforço que está sujeito. Locais com maior (menor) nível de estímulo mecânico, formam (reabsorvem) mais tecido ósseo até que o processo alcance o equilíbrio. Embora seja possível obter a distribuição morfológica do fêmur (FIGURA 31), a qual representa muito bem a estrutura femoral (quando comparada à radiografia da FIGURA 33), descarta-se toda a simulação anterior a este momento. Na abordagem fenomenológica, a simulação é iniciada com um campo homogêneo, não realístico e que não possui um significado fisiológico. Um ponto importante é que esse tipo de modelo não é capaz de prever a taxa real de remodelação do tecido ósseo (FIGURA 21c), além de que não se considera o processo biológico.

A abordagem quimomecanobiológica permite uma melhor compreensão da resposta óssea biológica devido ao estímulo mecânico aplicado/sentido. Ao contrário da abordagem fenomenológica, quando se utiliza um modelo mecanobiológico/quimomecanobiológico, o tempo possui um significado real. Para a simulação da RO na geometria do fêmur, avalia-se o comportamento conforme os níveis de microdano e estímulo mecânico derivados do carregamento aplicado. Com a manutenção das condições de contorno, a tendência é que exista uma condição de equilíbrio mecânico, bioquímico e celular, que possibilite a manutenção das propriedades sem grandes variações. Entretanto, como se pode ver na FIGURA 32, a mineralização do tecido ósseo (calcificação do osso) influencia o processo, gerando pequenas variações na distribuição de volume ósseo (densidade), o que não é possível verificar com a abordagem fenomenológica (FIGURA 31).

Uma das principais propriedades do tecido ósseo é sua anisotropia. A lei de Wolff foi a primeira a descrever a relação existente entre a microestrutura óssea e o carregamento aplicado, onde o tecido trabecular tende a alinhar-se com as direções principais do campo de tensões. A abordagem implementada, para a descrição da anisotropia do material, segue os princípios da mecânica do dano contínuo e interpreta a porosidade do material como dano em magnitude e direcionalidade, seguindo as ideias de Doblaré e García (2002). Insere-se um tensor como nova variável do modelo, denominado tensor de remodelação, que está diretamente relacionado com a densidade e o tensor *fabric* de Cowin (1984). Os resultados mostram a evolução da rigidez do tecido nas direções principais, sendo maior na direção longitudinal do fêmur. Quando comparados com os resultados obtidos por Doblaré e García (2002), pode-

se notar que os tecidos ósseos trabecular e cortical apresentam uma maior rigidez transversal e longitudinal, porém tendem a apresentar uma relação de aproximadamente 1,50 entre os valores máximos e mínimos dos autovalores de elasticidade (principalmente para o caso do bloco bidimensional, considerando ω igual a 0,3). O principal fator para a obtenção de um tecido mais rígido é a definição do módulo de elasticidade (Eq. (48)). Nesta tese, define-se o módulo de Young para o tecido sem dano utilizando valores máximos do volume ósseo (0,95) e da mineralização (0,69), o que resulta em um valor de aproximadamente 26,7 GPa. Entretanto, o modelo de Doblaré e García (2002) não considera a mineralização do tecido e o módulo de elasticidade sem danificação é de aproximadamente 18,9 GPa. Martinez-Reina et al. (2009) apresentou uma versão diferente para a simulação do comportamento anisotrópico do tecido ósseo, onde a BMU estaria diretamente ligada a determinação da forma e orientação dos poros, os quais determinam a dependência direcional das propriedades do osso. Apesar de abordagens diferentes, os resultados apresentados aqui são qualitativamente similares aos obtidos pelos autores.

4.3 ANÁLISE DA ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE

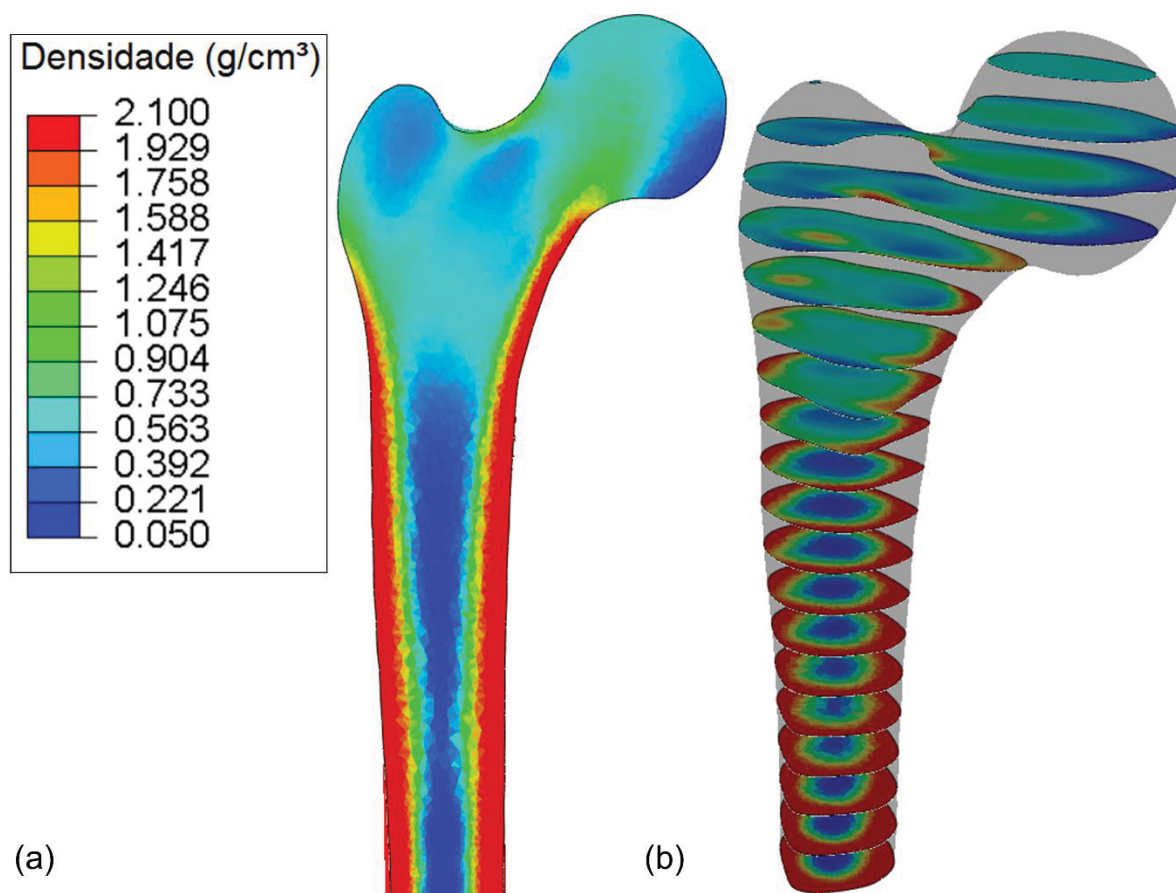
Esta seção é dedicada à simulação e à discussão da aplicação do modelo quimomecanobiológico na adaptação do tecido ósseo no entorno de um modelo da prótese total de quadril. Novamente, divide-se o processo em duas fases. A primeira se associa ao modelo do fêmur intacto para obtenção da morfologia do osso. Esta é utilizada como condição inicial para a segunda fase, após a instalação da prótese.

4.3.1 Obtenção da distribuição de densidades femoral

Na fase inicial foi utilizando o modelo de RO de Stanford isotrópico (Jacobs, 1994), com as modificações na formulação apresentadas por Dicati (2019). Inicia-se a simulação com um valor homogêneo de densidades de 0,5 g/cm³, seguindo a metodologia utilizada em diversos estudos publicados (JACOBS, 1994, JACOBS et al., 1997, DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). O modelo de RO fornece uma distribuição de densidades realística (FIGURA 39) após 300 iterações, como no caso bidimensional. Novamente se obtém os principais aspectos morfológicos como a formação da camada cortical e o canal medular na diáfise, além do triângulo de Ward e da distribuição de densidades característica da porção proximal femoral. As seções

transversais (FIGURA 39b) possibilitam a visualização da transição entre os tecidos trabecular e cortical ao longo do fêmur. Novamente, observa-se um controle efetivo realizado pela suavização do campo de tensões sob a formação do *checkerboard* (SOFFIATTI et al. 2017; SILVA et al. 2015).

FIGURA 39 – DISTRIBUIÇÃO INICIAL DE DENSIDADES



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Vistas (a) anteroposterior e (b) das seções transversais ao longo do fêmur.

4.3.2 Aplicação do modelo de RO quimomecanobiológico

A distribuição de densidades, apresentada na FIGURA 39, é utilizada como condição inicial, para o modelo quimomecanobiológico de RO, para a simulação da adaptação do tecido ósseo no entorno da prótese femoral. Para a simulação da adaptação se considera um tempo de 2 anos.

O processo de recuperação e atribuição é realizado utilizando uma série de rotinas implementadas no *software* Matlab. Inicialmente, determinam-se as densidades da nova malha (geometria do fêmur com prótese) para cada nó a partir

das densidades nodais da malha antiga (geometria do fêmur intacto). O primeiro passo é a verificação das coordenadas nodais. Para cada um dos nós da malha nova, determina-se, na malha antiga, uma região de busca (diferente de zero, porém pequena) onde o ponto central possui coordenadas deste nó. A densidade nodal da malha nova é determinada a partir de uma média ponderada entre todos os nós que estejam dentro dessa região de busca. Na malha antiga, os nós que estão mais próximos da coordenada do nó novo possuem maior influência na determinação da densidade para o nó da malha nova. Após a realização do processo para todos os nós da malha nova, é possível determinar a densidade em cada elemento, fazendo uma média simples entre os valores das densidades dos nós que o compõem (para elementos lineares) ou aplicando o conceito de funções de forma do elemento (quando o elemento é quadrático).

A partir do campo de densidades, recuperado e atribuído à nova malha, e dos parâmetros apresentados nas TABELA 1 e 3, é possível determinar os valores iniciais das populações celulares (R , B e C) para cada ponto da malha de elementos finitos. O modelo quimomecanobiológico é, então, aplicado para a obtenção do comportamento de todas as variáveis associadas ao processo, tais como as evoluções das populações celulares e do volume ósseo, o acúmulo e o reparo do microdano e a mineralização.

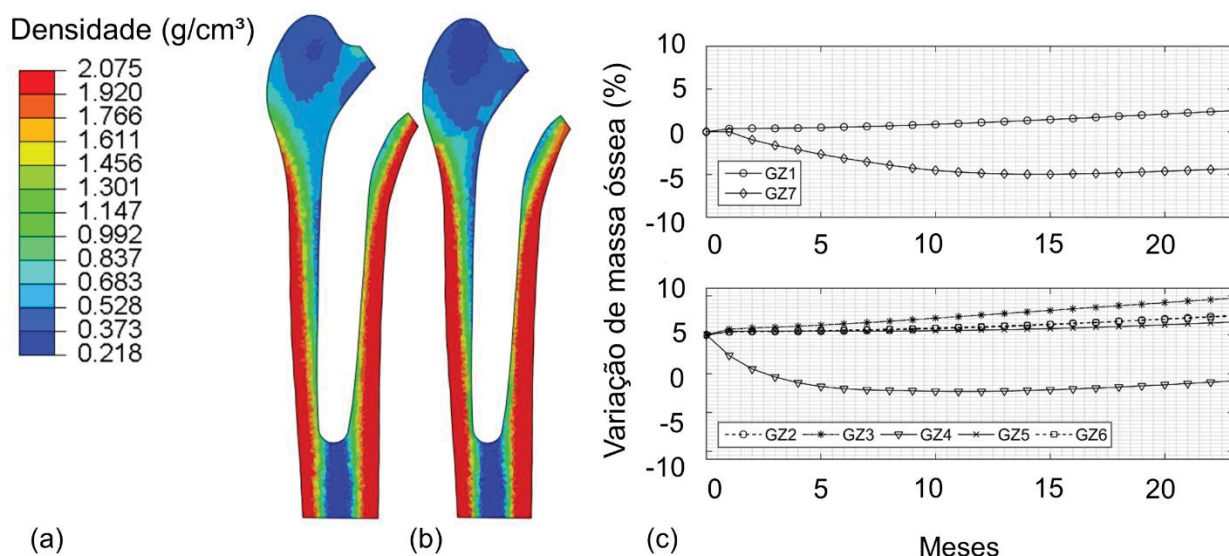
4.3.2.1 Simulação da adaptação do tecido ósseo no entorno de prótese femoral

Inicialmente se realiza uma análise de sensibilidade dos resultados em relação ao estímulo mecânico de referência (ε_o^*). Nas simulações apresentadas se utilizam os parâmetros $\varepsilon_o^* = 0,0025$, $\varepsilon_o^* = 0,005$, $\varepsilon_o^* = 0,0075$ e $\varepsilon_o^* = 0,01$. A FIGURA 40 apresenta os resultados das simulações para os quatro valores citados.

Como pode ser observado, na FIGURA 40a, o valor do estímulo mecânico de referência utilizado nas simulações anteriores das geometrias uni e bidimensional, no valor de 0,0025, não se mostrou capaz de prever adequadamente o efeito característico do *stress shielding* após a instalação do componente femoral. Com a comparação entre as distribuições inicial e final de densidade óssea, é possível observar que ocorre reabsorção óssea proximal (zonas de Gruen 1 e 7), que é mais intensa no trocanter maior (Gruen 1), além de uma diminuição da espessura da camada cortical do lado medial (Gruen 7). Nestas regiões, nota-se uma tendência à aparição de *stress shielding*, mesmo que com níveis de reabsorção óssea

relativamente baixos. Isso seria o ideal, já que se espera que o osso se adapte minimamente à prótese instalada. Entretanto, quando se visualizam as zonas de Gruen 2, 3, 4 e 5, observa-se que aparece uma pequena formação óssea endosteal, que não é característico de situações reais da adaptação do tecido ósseo. O que se espera, para tais regiões do osso após a instalação da prótese, é que existam pequenos níveis de reabsorção óssea ao longo da interface entre os materiais.

FIGURA 40 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,0025



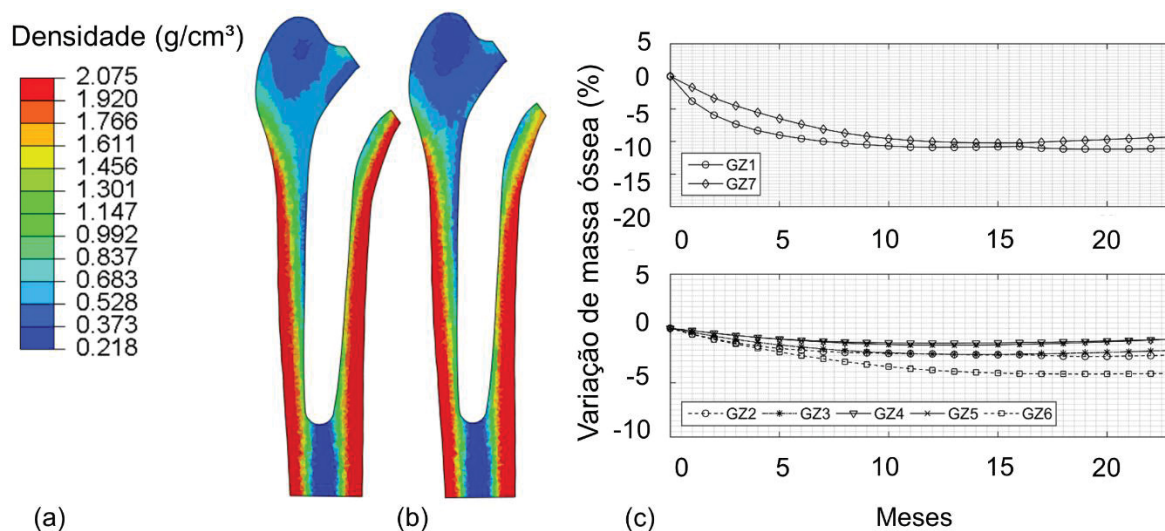
FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidades (g/cm³) para as simulações considerando o estímulo mecânico de referência (ϵ_o^*) igual a 0,0025. Distribuições (a) inicial e (b) final de densidades e (c) gráfico de variação de massa (%) ao longo dos dois anos de simulação.

A adaptação óssea apresenta comportamentos distintos quando se altera o valor do estímulo mecânico de referência de 0,0025 para 0,005 (FIGURA 41) e 0,0075 (FIGURA 42). Nessas situações, a simulação apresenta o efeito reabsortivo característico do *stress shielding*. Nota-se, também, que a grande variação de massa óssea acontece no primeiro ano após a instalação da prótese, mantendo-se praticamente constante até o fim da simulação. Isso pode ser observado em resultados clínicos publicados (JAFFE; SCOTT, 1996). Os resultados mais realísticos são obtidos para o valor de estímulo de 0,005, sendo que o valor de 0,0075 resulta em elevados níveis de reabsorção óssea. Por fim, quando o estímulo de referência é igual a 0,001 (FIGURA 43), ocorre um nível excessivo de reabsorção. A reabsorção excessiva na zona de Gruen 4 está associada às condições de contorno de Dirichlet

aplicadas à porção média da diáfise femoral. Tais condições resultam em um o acúmulo de microdano na região, o que aumenta a reabsorção.

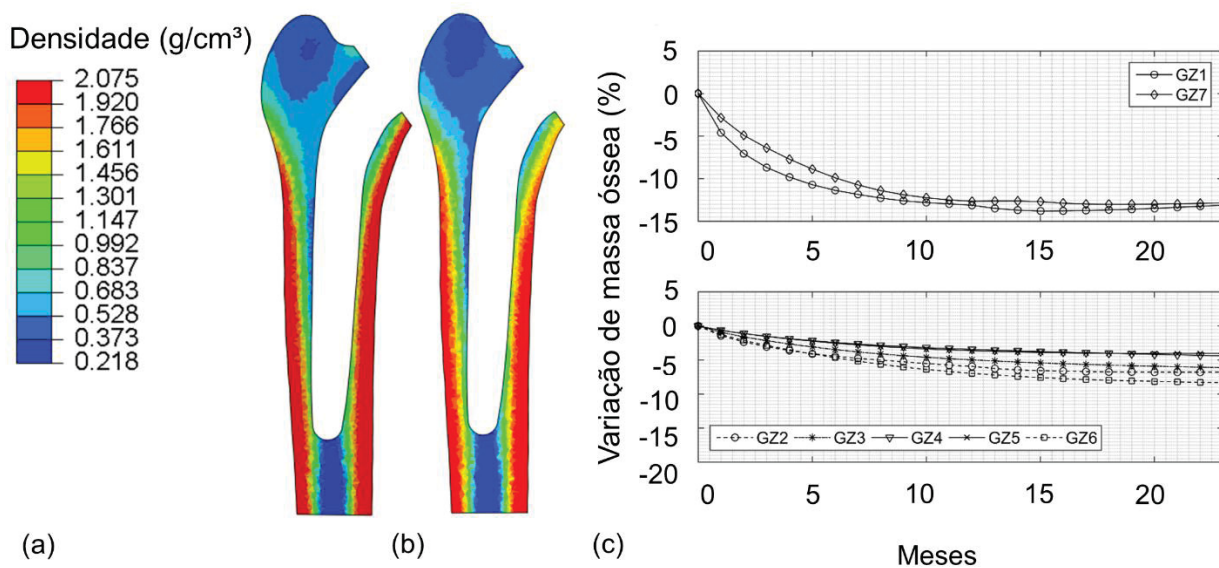
FIGURA 41 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,005



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidades (g/cm^3) para as simulações considerando o estímulo mecânico de referência (ε_0^*) igual a 0,005. Distribuições (a) inicial e (b) final de densidades e (c) gráfico de variação de massa (%) ao longo dos dois anos de simulação.

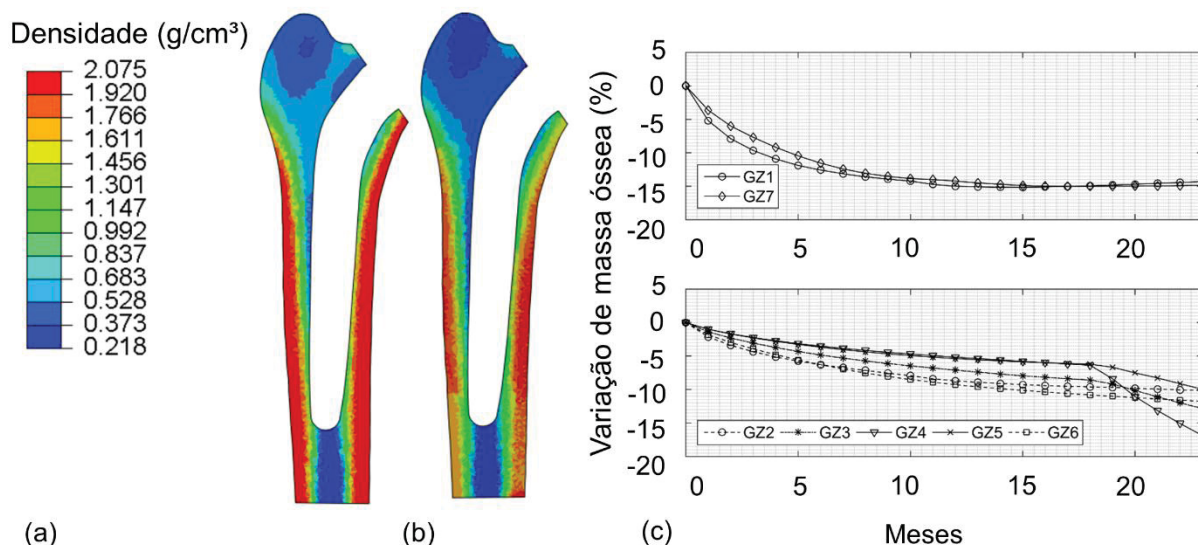
FIGURA 42 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,0075



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidades (g/cm^3) para as simulações considerando o estímulo mecânico de referência (ε_0^*) igual a 0,0075. Distribuições (a) inicial e (b) final de densidades e (c) gráfico de variação de massa (%) ao longo dos dois anos de simulação.

FIGURA 43 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA NO ENTORNO DA PRÓTESE FEMORAL UTILIZANDO O ESTÍMULO DE REFERÊNCIA IGUAL A 0,01



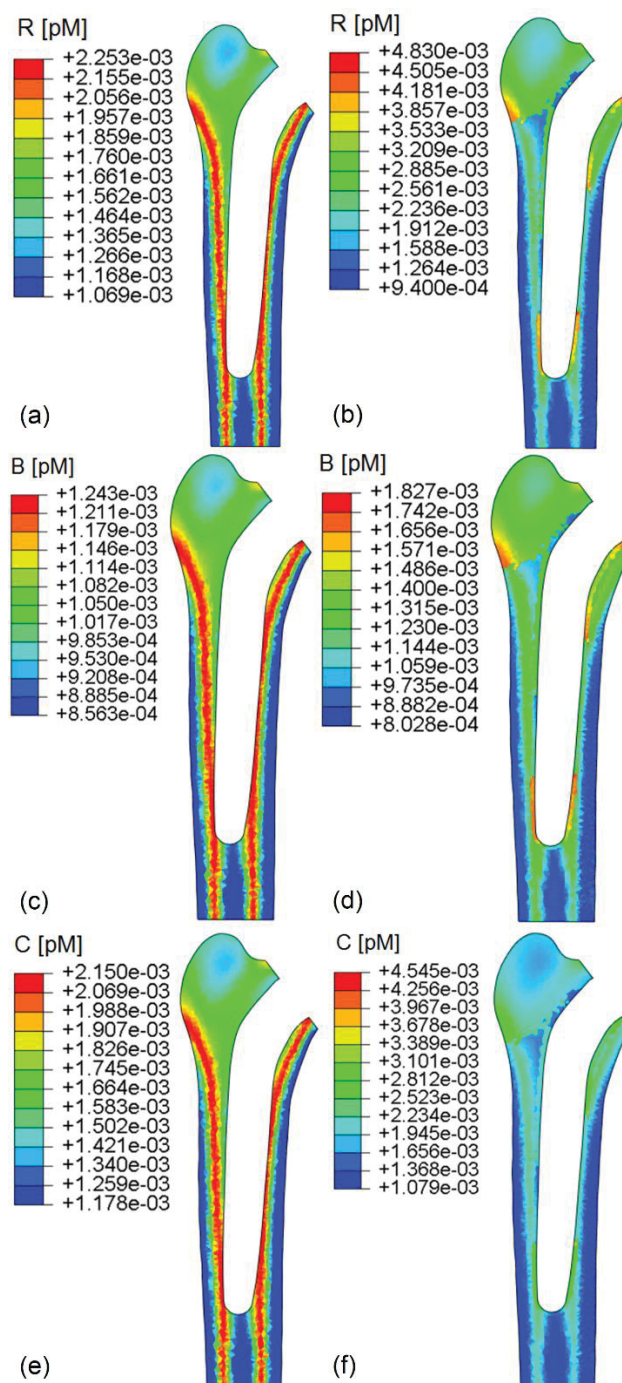
FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidades (g/cm³) para as simulações considerando o estímulo mecânico de referência (ε_0^*) igual a 0,01. Distribuições (a) inicial e (b) final de densidades e (c) gráfico de variação de massa (%) ao longo dos dois anos de simulação.

4.3.2.2 Comportamento das variáveis biológicas no processo de adaptação óssea

Apresenta-se agora o comportamento das populações celulares consideradas na formulação do modelo quimomecanobiológico de RO. Como posto anteriormente, os melhores resultados foram obtidos para o valor de estímulo mecânico de referência de 0,005. Assim, apresentam-se as populações referentes a este caso. O processo biológico da adaptação óssea devido à ATQ segue o comportamento apresentado para o caso unidimensional. Observam-se as distribuições das populações celulares (FIGURA 44), as quais dependem, entre outras, da área de superfície ativa do tecido ósseo. Na porção proximal e ao longo da interface osso/prótese, onde os efeitos causados pelo acúmulo de microdano e pelo *stress shielding* são significativos, existe uma grande atividade celular, o que aumenta as populações celulares dos osteoblastos responsivos (R) (FIGURA 44b), e ativos (B) (FIGURA 44d), e osteoclastos (C) (FIGURA 44f). A atividade celular diminui conforme o distanciamento da região proximal, sendo mínima na região mais distal (Gruen 4). A pequena variação obtida é esperada, visto seu preenchimento por tecido cortical e osteoporótico, os quais apresentam os menores níveis de atividade (área de superfície ativa pequena).

FIGURA 44 – DISTRIBUIÇÕES DAS POPULAÇÕES CELULARES QUE COMPÕEM A BMU



FONTE: O autor (2019).

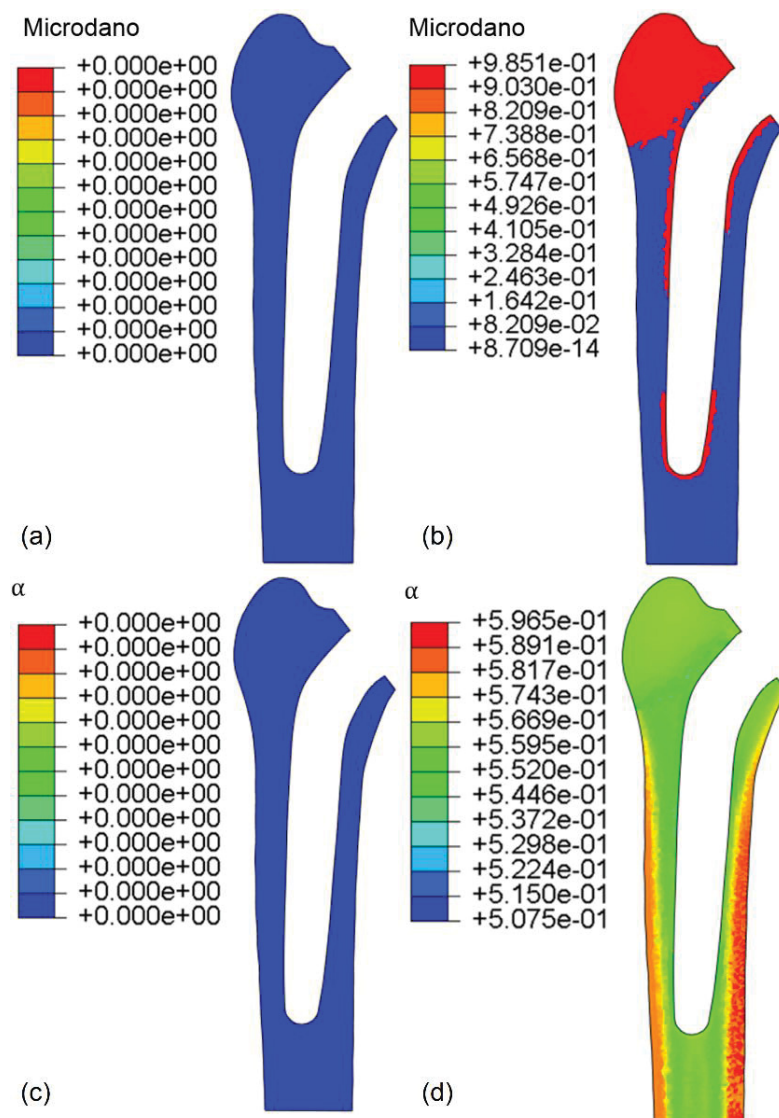
LEGENDA: Distribuições (a,c,e) iniciais e (b,d,f) finais das populações celulares (pM – picoMol) referentes aos (a,b) osteoblastos responsivos (*R*), (c,d) osteoblastos ativos (*B*) e (e,f) osteoclastos (*C*).

4.3.2.3 Evolução do microdano e da mineralização durante a adaptação óssea

O carregamento danifica a interface osso-implante nas regiões proximal e distal (FIGURA 45b). Na região proximal, devido ao contato existente entre os materiais de diferentes rigidezes, o tecido mais flexível sofre devido ao esforço que

recebe para suportar o carregamento na região. Na porção distal a danificação ocorre devido à falta de ancoramento proximal por parte do tecido hospedeiro. O dano no trocanter maior é uma consequência das condições de contorno aplicadas à geometria, já que aqui se localiza o carregamento aplicado, não sendo realístico.

FIGURA 45 – EVOLUÇÃO DO MICRODANO E DA MINERALIZAÇÃO NO PROCESSO DE ADAPTAÇÃO ÓSSEA



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições (a,c) iniciais e (b,d) finais do (a,b) microdano e da (c,d) mineralização (α) no processo de adaptação óssea.

Finalmente, pode-se notar como o *stress shielding* interfere na mineralização do tecido ósseo (FIGURA 45d), enfraquecendo o tecido como um todo. A mineralização do tecido segue o comportamento apresentado para o modelo unidimensional, onde há, inicialmente, um decréscimo da densidade, devido à

reabsorção óssea, seguido de um aumento, o que promove o correspondente aumento na densidade do tecido ósseo.

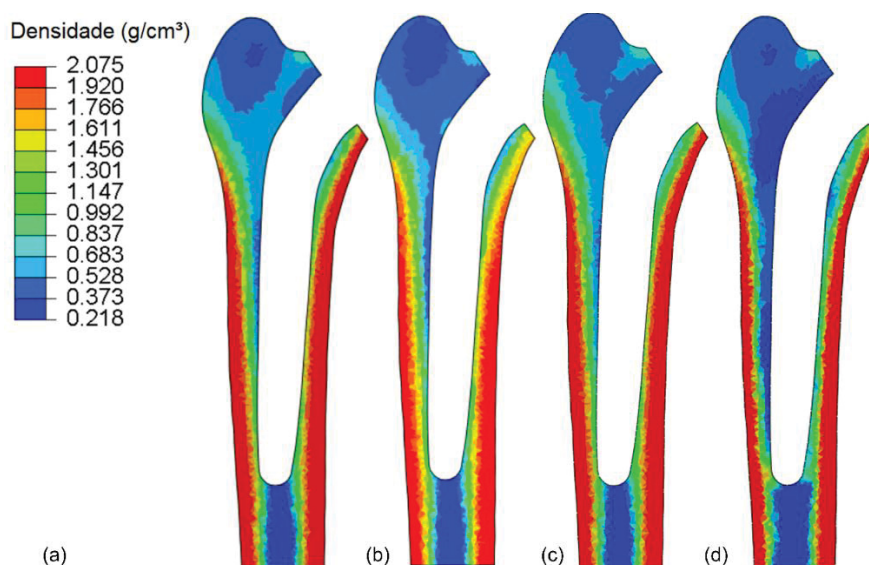
4.3.2.4 Discussão

Considerando a adaptação devido à ATQ, a literatura apresenta diversos modelos adequados à simulação de tal processo no entorno da prótese. Esses modelos, em sua grande maioria, seguem conceitos fenomenológicos (HUISKES et al, 1987; WEINANS et al., 1992; DOBLARÉ; GARCÍA, 2001; SCANNELL; PRENDERGAST, 2009), apresentando distribuições de densidade que qualitativamente caracterizam o *stress shielding*. Os modelos predizem a adaptação no entorno do componente, onde há reabsorção óssea proximal (zonas de Gruen 1, 6 e 7), seguidas de hipertrofia distal (zonas 4 e 5) e reabsorção moderada na porção central do osso (zonas 2 e 3). Quando se comparam os resultados aqui obtidos com outro modelo mecanobiológico (RÜBERG et al, 2005) (FIGURA 46c), notam-se semelhanças quanto ao padrão da distribuição de densidade óssea (ou volume ósseo) ao longo da interface (com exceção à zona de Gruen 1 – ver figura FIGURA 19). Já quando se comparam os resultados com o modelo fenomenológico isotrópico de Stanford (JACOBS, 1994) (FIGURA 46d), a diferença entre os campos é significativa principalmente na região lateral, onde há afinamento das corticais e reabsorção óssea excessiva ao longo da interface.

A abordagem com o modelo quimomecanobiológico permite a simulação da reabsorção óssea proximal progressiva. Os resultados obtidos podem ser comparados não somente com a distribuição de equilíbrio (FIGURA 1), mas com a evolução temporal do processo de RO e com resultados de acompanhamento clínicos, fornecendo um comportamento condizente com a realidade. Os resultados obtidos apresentam níveis de reabsorção proximal que variam entre 10% (zona de Gruen 7) e 14% (zona de Gruen 1) e reabsorção de aproximadamente 6%, para a zona de Gruen 6, no final do segundo ano de simulação. Resultados clínicos, como os apresentados por Maloney et al. (2002), mostram um nível de reabsorção óssea proximal (zonas de Gruen 1 e 7) de aproximadamente 20%. Outro resultado de acompanhamento clínico é o apresentado por Kim et al. (2007), onde a reabsorção encontrada varia entre 2 e 3% e 14 e 15% para as zonas de Gruen 1 e 7, respectivamente. Por fim, Brodner et al. (2004) apresenta, em seu estudo clínico, que

o nível de reabsorção óssea devido à instalação da prótese é de, aproximadamente, 3, 6 e 14% para as zonas de Gruen 1, 6 e 7, respectivamente. Além dos valores, outro aspecto clínico obtido é o comportamento aproximadamente constante após a grande variação de massa óssea ocorrida durante o primeiro ano pós-cirúrgico (JAFPE; SCOTT, 1996). Outra situação que difere da abordagem aqui apresentada para com a maioria dos modelos fenomenológicos é a consideração do microdano e da mineralização. Esta última influencia diretamente o aumento da densidade mineral óssea, o que caracteriza o comportamento de “*loss-recovery*” descrito por alguns autores (DICKINSON, 2014; KIM et al, 2007; BRODNER et al., 2004), onde inicialmente há perda, seguida de um processo de recuperação de massa óssea para as zonas 1, 2, 3, 4, 5 e 6 (ver gráficos de variação de massa óssea das FIGURAS 40, 41, 42 e 43).

FIGURA 46 – ADAPTAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO UTILIZANDO DIFERENTES MODELOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidade (g/cm^3) (a) inicial e finais utilizando as abordagens (b) quimomecanobiológica, (c) mecanobiológica de Rüberg et al. (2005) e (d) fenomenológica de Jacobs (1994).

5 CONCLUSÕES

O presente estudo teve como objetivo o desenvolvimento e a implementação de um modelo de RO quimomecanobiológico e anisotrópico, que possibilitasse a simulação do comportamento do tecido ósseo fisiológico antes e após a instalação de uma prótese femoral. O modelo considera que um sinal mecânico (formado pelos níveis de estímulo mecânico e microdano) altera as taxas de vinculação e desvinculação, entre receptores e ligantes, do sistema RANK-RANKL-OPG. Tal sistema é um regulador importante das populações de osteoblastos e osteoclastos, responsáveis pela formação e pela reabsorção do tecido ósseo. Além disso, diferentemente de outros modelos quimomecanobiológicos (SCHEINER et al., 2012; SCHEINER et al., 2013; PIVONKA et al., 2013; KLIKA et al., 2013; HAMBLI, 2014; LEREBOURS et al., 2016; PASTRAMA et al., 2018; MARTIN et al., 2019), o modelo permite também a simulação da anisotropia do tecido ósseo, através da aplicação dos conceitos da mecânica do dano contínuo (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002).

O modelo quimomecanobiológico utilizado permite uma descrição mais detalhada do complexo processo de RO, incluindo o comportamento do tecido sob desuso e a possibilidade de fratura por estresse devido ao acúmulo de microdano, por exemplo. A associação do sinal mecânico às taxas de vinculação e desvinculação do sistema RANK-RANKL-OPG possibilitou a obtenção de resultados condizentes com trabalhos publicados na literatura, sejam eles numéricos ou clínicos. Sua utilização permitiu:

- A simulação de diferentes tipos de tecidos sob diferentes estímulos mecânicos (FIGURA 21);
- A obtenção do histórico de comportamento do tecido ósseo para um modelo bidimensional do fêmur humano (FIGURA 32) e a caracterização da anisotropia do material (FIGURA 34, 37 e 38);
- A simulação do efeito característico do *stress shielding* no entorno de próteses femorais (FIGURA 40) condizente com os resultados clínicos reportados na literatura. Além disso, também foi visualizado o efeito de *loss-recovery* ao longo da interface óssea, ao contrário da grande maioria das simulações realizadas para adaptação óssea no entorno de próteses femorais.

Embora apresente resultados relevantes quando comparados a estudos clínicos, experimentais e outros numéricos, o estudo realizado nesta tese apresenta limitações. As principais podem ser citadas como:

- A população de osteócitos não é considerada explicitamente na descrição da BMU. Tanto a concentração como a localização de tais células são informações efetivas para o processo de RO, o que impede representar adequadamente os processos de mecanorrecepção e mecanotransdução;
- No processo de RO, os osteócitos produzem fatores como NO e PGE_2 ao “sentir” o estímulo mecânico. Tais fatores bioquímicos estão associados aos processo de mecanotransdução do sinal entre as células e a promoção da formação de tecido ósseo ao inibir os osteoclastos;
- A mecanotransdução é considerada dependente somente no sistema RANK-RANKL-OPG. Outro sistema como a via de sinalização Wnts poderia ser considerado também para a regulação da proliferação dos osteoblastos, o que melhoraria a descrição das interações bioquímicas da BMU;
- O acúmulo de microdano é distinto para a compressão e a tração. Entretanto, o efeito causado pelo acúmulo é igual em ambos os casos, visto que sua determinação é realizada a partir de um valor representativo da densidade de energia de deformação (Eqs. (37) e (38));
- Considera-se a comunicação celular do tipo fenomenológica, sendo dependente do estímulo mecânico, do microdano e da densidade óssea;
- A extensão da abordagem apresentada à anisotropia do tecido ósseo também é fenomenológica. Como descrito por Martínez-Reina et al. (2009), a BMU está associada à anisotropia do tecido, fazendo com que os poros cresçam ou diminuam em uma dada direção dependendo da direção de progressão. O modelo utilizado aqui é dependente do campo de tensões e da taxa de variação do volume ósseo (\dot{v}_b);
- O carregamento aplicado à geometria tridimensional, apesar de prover uma distribuição de densidade realística, considera apenas as direções e atuação dos músculos glúteos;
- Não foi realizado um estudo do número de ciclos e sua influência sobre o processo de adaptação óssea. É importante ressaltar que após a ATQ, o

indivíduo passa por um tempo de recuperação antes que possa voltar as atividades normais;

- Outro ponto importante quanto à adaptação do tecido ósseo no entorno da prótese, é a osseointegração. No corrente estudo, a interface osso-prótese foi considerada totalmente aderida (osseointegração completa).

Apesar destas limitações, o modelo aqui proposto se mostra como uma importante ferramenta para simulação do comportamento do tecido ósseo, relacionando os diferentes ambientes que influenciam o processo e descrevendo-o de uma forma mais completa.

5.1 PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS

Como principais propostas para trabalhos futuros, podem-se citar:

- A inclusão da influência de fármacos no modelo aqui apresentado com vistas à simulação do comportamento dos diferentes tecidos ósseos;
- A extensão do modelo da BMU pela inclusão da população de osteócitos com posterior liberação de fatores bioquímicos, como o NO e a PGE₂;
- O desenvolvimento de um modelo do sinal de remodelação que associe a parte mecânica, utilizada nesta tese, com fármacos e fatores bioquímicos (BAHIA et al, 2020);
- A descrição mecanobiológica da anisotropia do tecido ósseo, considerando a descrição apresentada por Martinez-Reina et al. (2009), com influência da BMU;
- A associação do modelo quimomecanobiológico a um modelo de osseointegração para simulação completa da adaptação do tecido.

REFERÊNCIAS

ABAQUS, versão 6.12-1. Dassault Systèmes, 2012.

APOSTU, D.; LUCACIU, O.; BERCE, C.; LUCACIU, D.; COSMA, D. Current methods of preventing aseptic loosening and improving osseointegration of titanium implants in cementless total hip arthroplasty: a review. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 6, p. 2104–2119, 2018.

BAHIA, M. T.; HECKE, M. B.; MERCURI, E. G. F.; PINHEIRO M. M. A bone remodeling model governed by cellular micromechanics and physiologically based pharmacokinetics. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 104, p. 103657, 2020

BALENA, R.; SHIH, M. S; PARFITT, A. M. Bone resorption and formation on the periosteal envelope of the ilium: A histomorphometric study in healthy women. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 7, n. 12, p. 1475–1482, 1992.

BEAUPRE, G. S.; ORR, T. E.; CARTER, D. R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling—theoretical development. **Journal of Orthopaedic Research**, n. 3, p. 651–661, 1990.

BEAUPRE, G. S.; ORR, T. E.; CARTER, D. R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling—application A preliminary remodeling simulation. **Journal of Orthopaedic Research**, , n. 3, p. 662–670, 1990.

BELINHA, J.; JORGE, R. M. N.; DINIS, L. M. J. S. A meshless microscale bone tissue trabecular remodelling analysis considering a new anisotropic bone tissue material law. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, v. 16, n. 11, p. 1170–1184, 2013.

BELL, G. I. Models for the specific adhesion of cells to cells. **Science**, v. 200, n. 4342, p. 618–627, 1978.

BLIZIOTES, M.; SIBONGA, J. D.; TURNER, R. T.; ORWOLL, E. Periosteal remodeling at the femoral neck in nonhuman primates. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 21, n. 7, p. 1060–1067, 2006.

BOSCHIN, L. C.; ALENCAR, P. G. C. Stress shielding: avaliação radiográfica após seguimento a longo prazo. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 42, n. 9, p. 290–296, 2007.

BOYCE, B. F.; XING, L. The RANKL / RANK / OPG Pathway. **Epidemiology and Pathophysiology Accessory**, v. 5, n. 3, p. 98-104, 2007.

BRODNER, W.; BITZAN, P.; LOMOSCHITZ, F.; JANKOVSKY, R.; LEHR, S.; KAINBERGER, F.; GOTTSÄUNER-WOLF, F. Changes in bone mineral density in the proximal femur after cementless total hip arthroplasty. A five-year longitudinal study. **Journal of Bone and Joint Surgery - Series B**, v. 86, n. 1, p. 20–26, 2004.

BRUNS, A.; IWAKAMI, W. C.; CICONELLI, R. M. Hip diseases : clinical evaluation and imaging exams. **Rev Bras Reumatol**, p. 96–103, 2003.

BURR, D. B. .; ALLEN, M. R. . **Basic and Applied Bone Biology**. Elsevier Inc., 2014.

CABRITA, H. A. B. D. A.; TRINDADE, C. A. D. C.; GURGEL, H. M. D. C.; LEAL, R. D.; MARQUES, R. D. F. D. S. Artroscopia de quadril. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 50, n. 3, p. 245–253, 2015.

CARDOSO, L.; FRITTON, S. P.; GAILANI, G.; BENALLA, M.; COWIN, S. C. Advances in assessment of bone porosity, permeability and interstitial fluid flow. **Journal of Biomechanics**, v. 46, n. 2, p. 253–265, 2013

CARTER, D. R. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. **Calcified tissue international**, v. 36, p. S19–S24, 1984.

CARTER, D. R.; FYHRIE, D. P.; WHALEN, R. T. Trabecular bone density and loading history: Regulation of connective tissue biology by mechanical energy. **Journal of Biomechanics**, v. 20, n. 8, 1987.

CARTER, D. R.; ORR, T. E.; FYHRIE, D. P. Relationships between femoral loading history and femoral cancellous bone architecture. **Journal of biomechanics**, v. 22, n. 3, p. 231–244, 1989.

CONITEC – COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Prótese para artroplastia de quadril de revisão com material diverso da primária (componente acetabular de tântalo para cirurgia de revisão de prótese de quadril)**: relatório de recomendação. Brasília, 2019.

CORADIN, F.; FLOR BERTOLINI, G.; GUERINO, M.; BRIEL, A. Influência do protocolo acelerado no trabalho da fisioterapia pós operatória de lesão de labrum acetabular. **Revista de Biologia e Saúde da UNISEP**, v. 5, n. 2, p. 9–16, 2012.

CORBACHO, M. I.; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacesntes com artrite reumatoide. , v. 50, n. 1, 2010.

COSTA, D. D. Simulação Tridimensional da Remodelação Óssea em torno de Próteses de Quadril. , 2007.

COSTA, J. O.; ALMEIDA, A. M.; JUNIOR, A. A. G.; CHERCHIGLIA, M. L.; ANDRADE, E. I. G.; ACURCIO, F. A. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: Gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cadernos de Saude Publica**, v. 30, n. 2, p. 283–295, 2014.

COWIN, S. C. Wolff's law of trabecular architecture at remodeling equilibrium. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 108, n. 1, p. 83–88, 1986.

COWIN, S. C.; HEGEDUS, D. H. Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity. **Journal of Elasticity**, v. 6, n. 3, p. 313–326, 1976.

COWIN, S. C.; SADEGH, A. M.; LUO, G. M. An evolutionary wolff's law for trabecular architecture. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 114, n. 1, p. 129–136, 1992.

DANIEL, A. L. **Um modelo mecanobiológico multiescala para o remodelamento ósseo**. 131 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

DEVITO, F. S.; CHUEIRE, A. G.; BONVICINE, C. Eficácia do uso do templating na artroplastia total do quadril. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 2, p. 178–185, 2013.

DICATI, G. W. O. **Análise Comparativa Entre Os Modelos De Stanford Isotrópico E Anisotrópico Para Remodelação Óssea Utilizando O Método Dos Elementos Finitos 2D E 3D**. 81p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

DICATI, G. W. O. **Uma metodologia para caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação óssea utilizando metamodelagem e dados clínicos**. 150p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2019.

DICKINSON, A. S. Activity and Loading Influence the Predicted Bone Remodeling Around Cemented Hip Replacements. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 136, n. 4, p. 041008, 2014.

DOBLARE, M.; GARCÍA, J. M. Application of an anisotropic bone- remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. **Journal of Biomechanics**, v. 34, p. 1157–1170, 2001.

DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. **Journal of Biomechanics**, v. 35, n. 1, p. 1–17, 2002.

DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M.; GÓMEZ, M. J. Modelling bone tissue fracture and healing: A review. **Engineering Fracture Mechanics**, v. 71, n. 13–14, p. 1809–1840, 2004.

DRAKE, R.; VOGL, W.; MITCHELL, A. **Anatomia para Estudantes**. 2nd ed. Elsevier, 2004.

DUARTE, G. M. H.; ALBERTI, L. R. Artroplastia total cimentada do quadril. **Revista do Médico Residente**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2013.

F. MARTINI, M. TIMMONS, R. T. **Anatomía Humana**. 6º ed. pearson, 2009.

FERGUSON, R. J.; PALMER, A. J.; TAYLOR, A.; PORTER, M. L.; MALCHAU, H.; GLYN-JONES, S. Hip replacement. **The Lancet**, v. 392, n. 10158, p. 1662–1671, 2018.

FORAN, J. R. H.; FISCHER, S. J. Total hip replacement. **OrthoInfo**, 2015. Disponível em: <<http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00377>>. Acesso em 05 de dezembro de 2019.

FRITSCH, A.; HELLMICH, C. “Universal” microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: Micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. **Journal of Theoretical Biology**, v. 244, n. 4, p. 597–620, 2007.

FROST, H. M. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal. **The Anatomical Record**, v. 219, n. 1, p. 1–9, 1987.

FROST, H. M. Bone’s Mechanostat: A 2003 Update. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 275, n. 2, p. 1081–1101, 2003.

GALIA, C. R. Avaliação preliminar de um protocolo assistencial de artroplastia total de quadril. **Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba**, v. 59, n. 1, p. 101–107, 2002.

GARCÍA AZNAR, J. M. Modelos de remodelación ósea: Análisis numérico y aplicaciones al diseño de fijaciones de fracturas del fémur proximal. **Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza**, v. Eng, p. 319, 1999.

GARCÍA, J. M.; DOBLARÉ, M.; CEGOÑINO, J. Bone remodelling simulation: a tool for implant design. **Computational Materials Science**, v. 25, n. 1, p. 100–114, 2002.

GLOBAL Hip Replacement Implant Industry. **ReportLinker**, 2019. Disponível em: <https://www.reportlinker.com/p05800050/Global-Hip-Replacement-Implant-Industry.html?utm_source=PRN>. Acesso em 05 de dezembro de 2019.

GODA, I.; GANGHOFFER, J. F.; MAURICE, G. Combined bone internal and external remodeling based on Eshelby stress. **International Journal of Solids and Structures**, v. 94–95, p. 138–157, 2016.

GOMES, L. S. M. Biomateriais em artroplastia de quadril: Propriedades, estrutura e composição. **O Quadril. São Paulo: Atheneu**, p. 121–143, 2010.

GRAAFF, K. M. V. **Anatomia Humana**. 6ª ed. Editora Manole, 2003.

GUBAUA, J. E. **Análise Numérica da Influência da Rigidez de Próteses Femorais no Processo de Remodelação Óssea associado à Técnica Cirúrgica de ARTROPLASTIA TOTAL DE QUADRIL**. 163 p. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

GUERMAZI, A.; ALIZAI, H.; CREMA, M. D.; TRATTNIG, S.; REGATTE R. R.; ROEMER, F. W. Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 23, n. 10, p. 1639–1653, 2015.

GUSMÃO, C. V. B. DE; BELANGERO, W. D. Como a célula óssea reconhece o estímulo mecânico? **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 44, n. 4, p. 299–305, 2009.

HALL, J. S. **Basic Biomechanics**. 6ª ed. Mc Fraw Hill, 2012.

HAMBLI, R. Connecting Mechanics and Bone Cell Activities in the Bone Remodeling Process: An Integrated Finite Element Modeling. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 2, n. April, p. 1–12, 2014.

HAZELWOOD, S. J.; BRUCE MARTIN, R.; RASHID, M. M.; RODRIGO, J. J. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. **Journal of Biomechanics**, v. 34, n. 3, p. 299–308, 2001.

HELLMICH, C.; ULM, F. J. Micromechanical Model for Ultrastructural Stiffness of Mineralized Tissues. **Journal of Engineering Mechanics**, v. 128, n. 8, p. 898–908, 2002.

HELLMICH, C.; ULM, F. J.; DORMIEUX, L. Can the diverse elastic properties of trabecular and cortical bone be attributed to only a few tissue-independent phase properties and their interactions? Arguments from a multiscale approach. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 2, n. 4, p. 219–238, 2004.

HERNANDEZ, C. J.; BEAUPRÉ, G. S.; CARTER, D. R. A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 37, n. 2, p. 235–244, 2000.

HERNANDEZ, C. J.; BEAUPRE, G. S.; KELLER, T. S.; CARTER, D. R. The Influence of Bone Volume Fraction and Ash Fraction on Bone Strength and Modulus. **Bone**, v. 29, n. 1, p. 74–78, 2001.

HERRERA, A.; PANISELLO, J. J.; IBARZ, E.; CEGOÑINO, J.; PUÉRTOLAS, J. A.; GRACIA, L. Densitometric and finite-element analysis of bone remodeling further to implantation of an uncemented anatomical femoral stem. **Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)**, v. 52, n. 5, p. 269–282, 2008.

HUISKES, R.; RULMERMAN, R.; VAN LENTHE, G. H.; JANSSEN, J. D. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. **Nature**, v. 405, n. 6787, p. 704–706, 2000.

HUISKES, R.; WEINANS, H.; DALSTRA, M. Adaptive bone remodeling and biomechanical design considerations for noncemented total hip arthroplasty. **Orthopedics**, v. 12, p. 1255–1267, 1989.

HUISKES, R.; WEINANS, H.; GROOTENBOER, H.; et al. Adaptive bone remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. **Journal of Biomechanics**, v. 20, p. 1135–1150, 1987.

HUISKES, R.; WEINANS, H.; RIETBERGEN, B. The Relationship Between Stress Shielding and Bone Resorption Around Total Hip Stems and the Effects of Flexible Materials. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 274, p. 124–134, 1992.

JACOBS, C. R. **Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading**. 229 p. Tese (Doutorado) – Stanford University, Palo Alto, 1994.

JACOBS, C. R.; LEVENSTON, M. E.; BEAUPRÉ, G. S.; SIMO, J. C.; CARTER, D. R. Numerical instabilities in bone remodeling simulations: The advantages of a node-

based finite element approach. **Journal of Biomechanics**, v. 28, n. 4, p. 449–459, 1995.

JACOBS, C. R.; SIMO, J. C.; BEAUPRÉ, G. S.; CARTERT, D. R. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. **Journal of Biomechanics**, v. 30, n. 6, p. 603–613, 1997.

JAFFE, W.; SCOTT, D. Current concepts and review. Total hip arthroplasty with hydroxyapatite- coated prostheses. 1996;78A(12):1918 – 34. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 78A, n. 12, p. 1918–1934, 1996.

JANG, I. G.; KIM, I. Y. Computational study of Wolff's law with trabecular architecture in the human proximal femur using topology optimization. **Journal of Biomechanics**, v. 41, n. 11, p. 2353–2361, 2008.

KHURANA, J. S. **Bone Pathology**. Totowa, NJ: Humana Press, 2009.

KIM, Y. H.; YOON, S. H.; KIM, J. S. Changes in the bone mineral density in the acetabulum and proximal femur after cementless total hip replacement. **Journal of Bone and Joint Surgery - Series B**, v. 89, n. 2, p. 174–179, 2007.

KLIKA, V.; PÉREZ, M. A.; GARCÍA-AZNAR, J. M.; MARŠÍK, F.; DOBLARÉ, M. A coupled mechano-biochemical model for bone adaptation. **Journal of Mathematical Biology**, v. 69, n. 6–7, p. 1383–1429, 2013.

KOMAROVA, S. V.; SMITH, R. J.; DIXON, S. J.; SIMS, S. M.; WAHL, L. M. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. **Bone**, v. 33, n. 2, p. 206–215, 2003.

KWON, J. Y.; NAITO, H.; MATSUMOTO, T.; TANAKA, M. Estimation of change of bone structures after total hip replacement using bone remodeling simulation. **Clinical Biomechanics**, v. 28, n. 5, p. 514–518, 2013.

LABRONICI, P. J.; ALVES, S. D.; SILVA, A. F. D; GIUBERTI, G. R.; HOFFMANN, R.; NETO, J. N. A.; PENEDO, J. L. M. Estudo anatômico do terço proximal do fêmur: impacto femoroacetabular e o efeito cam. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 44, n. 2, p. 120–124, 2009.

LANGDAHL, B.; FERRARI, S.; DEMPSTER, D. W. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 8, n. 6, p. 225–235, 2016.

LAUFFENBURGER, D.A., LINDERMAN, J. J. **Receptors: Models for Binding, Trafficking, and Signaling**. New York, 1996.

LAURINDO, I. M. M.; XIMENES, A. C.; LIMA, F. A. C.; PINHEIRO, G. R. C.; BATISTELLA, L. R.; BERTOLO, M. B.; ALENCAR, P.; XAVIER, R. M.; GIORGI, R. D. N.; CICONELLI, R. M.; RADOMINSKI, S. C. Artrite reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 435–442, 2004.

LEMAIRE, V.; TOBIN, F. L.; GRELLER, L. D.; CHO, C. R.; SUVA, L. J. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. **Journal of Theoretical Biology**, v. 229, n. 3, p. 293–309, 2004.

LEMAITRE, J. A Continuous Damage Mechanics Model for Ductils Fracture. **Transaction of the ASME, Journal of engineering materials and technology**, v. 107, n. January 1985, p. 83–89, 1985.

LEREBOURS, C.; BUENZLI, P. R.; SCHEINER, S.; PIVONKA, P. A multiscale mechanobiological model of bone remodelling predicts site-specific bone loss in the femur during osteoporosis and mechanical disuse. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 15, n. 1, p. 43–67, 2016.

LEVADNYI, I.; AWREJCEWICZ, J.; GUBAUA, J. E.; PEREIRA, J. T. Numerical evaluation of bone remodelling and adaptation considering different hip prosthesis designs. **Clinical Biomechanics**, v. 50, p. 122–129, 2017.

MALDONADO, S.; BORCHERS, S.; FINDEISEN, R.; ALLG, F. Mathematical Modeling and Analysis of Force Induced Bone Growth. **2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, p. 3154–3157, 2006.

MALONEY, W. J.; SCHMALZRIED, T.; HARRIS, W. H. Analysis of long-term cemented total hip arthroplasty retrievals. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, , n. 405, p. 70–78, 2002.

MARTIN, M.; SANSALONE, V.; COOPER, D. M. L.; FORWOOD, M. R.; PIVONKA, P. Mechanobiological osteocyte feedback drives mechanostat regulation of bone in a multiscale computational model. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, 2019.

MARTIN, R. B. Toward a unifying theory of bone remodeling. **Bone**, v. 26, n. 1, p. 1–6, 2000.

MARTÍNEZ-REINA, J.; GARCÍA-AZNAR, J. M.; DOMÍNGUEZ, J.; DOBLARÉ, M. On the role of bone damage in calcium homeostasis. **Journal of Theoretical Biology**, v. 254, n. 3, p. 704–712, 2008.

MARTÍNEZ-REINA, J.; GARCÍA-AZNAR, J. M.; DOMÍNGUEZ, J.; DOBLARÉ, M. A bone remodelling model including the directional activity of BMUs. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 8, n. 2, p. 111–127, 2009.

MCLAUGHLIN, J. R.; LEE, K. R. Total hip Arthroplasty with an uncemented femoral component. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 79-B, n. 6, p. 900–7, 1997.

MCLAUGHLIN, J. R.; LEE, K. R. Uncemented total hip arthroplasty using a tapered femoral component in obese patients: An 18-27 year follow-up study. **Journal of Arthroplasty**, v. 29, n. 7, p. 1365–1368, 2014.

MERCURI, E. G. F. **Modelagem multiescala de tecidos mineralizados considerando a micromecânica da dinâmica celular**. 135 p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

MOUSSA, A. A.; FISCHER, J.; YADAV, R.; KHANDAKER, M. Minimizing Stress Shielding and Cement Damage in Cemented Femoral Component of a Hip Prosthesis through Computational Design Optimization. **Advances in Orthopedics**, v. 2017, 2017.

NATALIO, M. A.; OLIVEIRA, R. B. C.; MACHADO, L. V. H.; WALTRICK, P. T. Tratamento fisioterapêutico da osteonecrose da cabeça do fêmur. Um relato de caso. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, p. 2–7, 2009.

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Global Health Observatory (GHO) data**, 2019. Disponível em: <
https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/>. Acesso em 06 de dezembro de 2019.

PARRA-TORRES, A. Y.; VALDÉS-FLORES, M.; OROZCO, L.; VELÁZQUEZ-CRUZ, R. Molecular aspects of bone remodeling. In: M. V. Flores (Org.); **Topics in Osteoporosis**. p.13, 2013.

PASTRAMA, M. I.; SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C. A mathematical multiscale model of bone remodeling, accounting for pore space-specific mechanosensation. **Bone**, v. 107, p. 208–221, 2018.

PATTIN, C. A.; CALER, W. E.; CARTER, D. R. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. **Journal of Biomechanics**, v. 29, n. 1, p. 69–79, 1996.

PEREIRA, B. R. R.; MENDOZA, I. Y. Q.; COUTO, B. R. G. M.; ERCOLE, F. F.; GOVEIA, V. R. Artroplastia do quadril: prevenção de infecção do sítio cirúrgico. **Revista Sobecc**, v. 19, n. 4, p. 181–187, 2014.

PETIS, S. M.; HOWARD, J. L.; McAULEY, J. P.; SOMERVILLE, L.; McCALDEN, R. W.; MacDONALD, S. J. Comparing the Long-Term Results of Two Uncemented Femoral Stems for Total Hip Arthroplasty. **Journal of Arthroplasty**, v. 30, n. 5, p. 781–785, 2015.

PETTERSEN, S. H.; WIK, T. S.; SKALLERUD, B. Subject specific finite element analysis of stress shielding around a cementless femoral stem. **Clinical Biomechanics**, v. 24, n. 2, p. 196–202, 2009.

PIVONKA, P.; BUENZLI, P. R.; SCHEINER, S.; HELLMICH, C.; DUNSTAN, C. R. The influence of bone surface availability in bone remodelling-A mathematical model including coupled geometrical and biomechanical regulations of bone cells. **Engineering Structures**, v. 47, p. 134–147, 2013.

PIVONKA, P.; ZIMAK, J.; SMITH, D. W.; GARDINER, B. S.; DUNSTAN, C. R.; SIMS, N. A.; MARTIN, T. J.; MUNDY, G. R. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study. **Bone**, v. 43, n. 2, p. 249–263, 2008.

PIVONKA, P.; ZIMAK, J.; SMITH, D. W.; GARDINER, B. S.; DUNSTAN, C. R.; SIMS, N. A.; MARTIN, T. J.; MUNDY, G. R. Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling. **Journal of Theoretical Biology**, v. 262, n. 2, p. 306–316, 2010.

POLESELLO, G. C.; QUEIROZ, M. C.; ONO, N. K.; HONDA, E. K.; GUIMARÃES, R. P.; JUNIOR, W. R. Tratamento artroscópico do impacto femoroacetabular. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 44, n. 3, p. 230–238, 2009.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. 1ª ed. Academic Press, 1996.

RIDZWAN, M. I. Z.; SHUIB, S.; HASSAN, A. Y.; SHOKRI, A. A.; MOHAMMAD IBRAHIM, M. N. Problem of stress shielding and improvement to the hip implant designs: A review. **Journal of Medical Sciences**, 2007.

ROESLER, C. R. M. **Adaptação Mecânica do Osso em Torno de Implantes Ortopédicos**. 203p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

RÜBERG, T. **Computer simulation of adaptive bone remodeling** Technische Universit Braunschweig, 107 p. Tese (Doutorado) – Centro Politécnico Superior Zaragoza, Zaragoza, 2003.

RÜBERG, T.; GARCÍA-AZNAR, J. M.; DOBLARE, M. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 4, n. 2–3, p. 147–167, 2005.

RYSER, M. D.; NIGAM, N.; KOMAROVA, S. V. Mathematical Modeling of Spatio-Temporal Dynamics of a Single Bone Multicellular Unit. , v. 24, n. 5, p. 860–870, 2009.

SANDIFORD, N.; DOCTOR, C.; RAJARATNAM, S. S.; AHMED, S.; EAST, D. J.; MILES, K.; BUTLER-MANUEL, A.; SHEPPERD, J. A. N. Primary total hip replacement with a Furlong fully hydroxyapatite-coated titanium alloy femoral component: Results at a minimum follow-up of 20 years. **Bone and Joint Journal**, v. 95 B, n. 4, p. 467–471, 2013.

SANTOS, A. L. G.; DEMANGE, M. K.; PRADO, M. P.; FERNANDES, T. D.; GIGLIO, P. N.; HINTERMANN, B. Lesão de cartilagem e osteoartrose do tornozelo: revisão da literatura e algoritmo de tratamento. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 49, n. 6, p. 565–572, 2014.

SCANNELL, P. T.; PRENDERGAST, P. J. Cortical and interfacial bone changes around a non-cemented hip implant: Simulations using a combined strain/damage remodelling algorithm. **Medical Engineering and Physics**, v. 31, n. 4, p. 477–488, 2009.

SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C. Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 254, p. 181–196, 2013.

SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C.; SMITH, D. W. Mechanobiological regulation of bone remodeling - Theoretical development of a coupled systems biology-micromechanical approach. *In: Proceedings of the 9th IASTED International Conference on Biomedical Engineering*, 2012.

SIETSEMA, W. K. Animal models of cortical porosity. **Bone**, v. 17, n. 4 SUPPL., p. 297–305, 1995.

SILVA, J. .; GUBAUA, J. E. .; DICATI, G. W. O. .; PEREIRA, J. T. Análise de diferenets metodologias para evitar a formação do padrão similar de checkerboard em uma análise de remodelação óssea bidimensional. *In*: Congresso Ibero Latino Americano de Métodos Computacionais em Engenharia. Rio de janeiro, p.1–15, 2015.

SOBOTTA, J. Atlas de anatomia humana. 20.ed. atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

SOFFIATTI, B. B.; GUBAUA, J. E. .; DICATI, G. W. O. .; PEREIRA, J. T. . Checkerboard control in 3D analysis of bone remodeling. *In*: Congresso Ibero Latino Americano de Métodos Computacionais em Engenharia. Florianópolis, 2017.

STÜLPNER, M. A. .; REDDY, B. D. .; STARKE, G. R. .; SPIRAKIS, A. A three-dimensional finite analysis of adaptive remodelling in the proximal femur. **Journal of Biomechanics**, v. 30, n. 10, p. 1063–1066, 1997.

TAYLOR, D.; CASOLARI, E.; BIGNARDI, C. Predicting stress fractures using a probabilistic model of damage, repair and adaptation. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 22, n. 3, p. 487–494, 2004.

TAYLOR, D.; LEE, T. C. Microdamage and mechanical behaviour: Predicting failure and remodelling in compact bone. **Journal of Anatomy**, v. 203, n. 2, p. 203–211, 2003.

TORTORA, G. J. Corpo Humano : Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. **Clinical Journal Of Pain**, v. 4, n. October, p. 4–4, 2003.

WEINANS, H.; HUISKES, R.; GROOTENBOER, H. J. Effects of material properties of femoral hip components on bone remodeling. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 10, n. 6, p. 845–853, 1992.

WOLFF, J. **The law of bone remodelling**. 1^a ed. Berlin: Springer-Verlag, 1986.

YAN, W.; BERTHE, J.; WEN, C. Numerical investigation of the effect of porous titanium femoral prosthesis on bone remodeling. **Materials and Design**, v. 32, n. 4, p. 1776–1782, 2011.

APÊNDICE A - MODELO ISOTRÓPICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD

Este apêndice é introduzido à esta tese para apresentação do modelo fenomenológico de RO isotrópico de Stanford (JACOBS, 1994). Como citado ao longo do texto, este modelo de RO é implementado para obtenção de resultados, que foram utilizados para comparação com aqueles obtidos com o modelo quimomecanobiológico desenvolvido e apresentado nesta tese.

O modelo de RO isotrópico de Stanford (JACOBS, 1994) considera que o tecido ósseo possui comportamento linear e elástico. O autor utiliza a tensão efetiva a nível contínuo para que determinar o estímulo mecânico (ψ), o qual é dado na forma

$$\psi = \left(\sum_{i=1}^3 n_i \bar{\sigma}_i^m \right)^{1/m}, \quad (61)$$

onde m é uma constante empírica do processo de RO, n_i é o número de ciclos diário associado ao i -ésimo carregamento e $\bar{\sigma}_i$ é a tensão aparente a nível contínuo associada ao mesmo carregamento. Tal variável é obtida como

$$\bar{\sigma}(\rho) = \sqrt{2 E(\rho) U(\rho)}. \quad (62)$$

Na Eq. (62), as variáveis E e U , dependentes da densidade ρ , são o módulo de elasticidade e a densidade de energia de deformação (DED), respectivamente. A DED é obtida a partir do produto interno duplo entre os tensores de tensão e deformação.

Tanto o tensor de tensões como o de deformações são grandezas locais, a nível contínuo e em cada ponto de integração elementar, obtidos após a solução do problema via MEF. Entretanto, é necessário que o estímulo mecânico seja computado a nível do tecido ósseo, levando em consideração a densidade de cada ponto ao longo do domínio. Dessa forma, para que se quantifique o estímulo mecânico a nível tecidual (ψ_t), utiliza-se a expressão

$$\psi_t = \left(\frac{\rho_t}{\rho} \right)^2 \psi. \quad (63)$$

Aqui, ρ_t é a densidade do osso sem porosidade, a qual é determinada a partir da relação $\rho_{cb}/0,95$, sendo ρ_{cb} a densidade máxima do osso cortical.

A intensidade de ψ_t , avaliado perante um valor de referência, determina a maneira como o tecido responderá à aplicação do carregamento mecânico. Essa resposta tecidual é computada na forma de uma taxa de remodelação (\dot{r}), como

$$\dot{r} = \begin{cases} c_r[\psi_t - (\psi_t^* - \psi_w)] & \text{se } \psi_t < (\psi_t^* - \psi_w), \\ 0 & \text{se } (\psi_t^* - \psi_w) \leq \psi_t \leq (\psi_t^* + \psi_w), \\ c_f[\psi_t - (\psi_t^* + \psi_w)] & \text{se } \psi_t > (\psi_t^* + \psi_w). \end{cases} \quad (64)$$

Na Eq. (64), c_r e c_f são as velocidades dos processos de reabsorção e formação ósseas, respectivamente. O modelo de RO isotrópico de Stanford considera que a resposta óssea é dada de três maneiras. A primeira está associada ao equilíbrio, caracterizada por uma região no entorno do estímulo de referência ψ_t^* , de largura $2\psi_w$ e que é conhecida como zona morta. A segunda está associada à reabsorção do tecido, quando ψ_t é menor que $\psi_t^* - \psi_w$. Por fim, a terceira maneira é produzida quando ψ_t é maior que $\psi_t^* + \psi_w$, o que resulta na formação de novo tecido.

Com a determinação de \dot{r} é possível obter a taxa de variação de densidade, $\dot{\rho}$, na forma

$$\dot{\rho} = \dot{r} S_v \rho_t. \quad (65)$$

Nesta equação, ρ_t é o valor da densidade máxima do osso cortical, S_v é a área da superfície ativa do osso, que é determinada a partir do valor da porosidade (p) atual do tecido ósseo, utilizando o polinômio de quinto grau de Martin⁴⁵ (1984, citado por Jacobs (1994)), na forma

$$S_v = 32,26p - 93,94p^2 + 133,96p^3 - 101,04p^4 + 28,76p^5. \quad (66)$$

A densidade (ρ_n) pode ser atualizada ($\rho_{(n+1)}$) utilizando o método de Euler na forma

$$\rho_{(n+1)} = \rho_{(n)} + \dot{\rho}\Delta t. \quad (67)$$

⁴⁵ MARTIN, R. B. Porosity and specific surface of bone. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, p. 179-222, 1984

Na Eq. (67), Δt é o intervalo de tempo considerado para a atualização da densidade ρ . O módulo de elasticidade do material (E) e o coeficiente de Poisson (ν) são determinados como

$$E(\rho) = b\rho^\beta = \begin{cases} 2.014\rho^{2.5} & \text{se } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 1.763\rho^{3.2} & \text{se } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (68)$$

e

$$\nu(\rho) = \begin{cases} 0,2 & \text{se } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 0,32 & \text{se } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (69)$$

respectivamente. As variáveis b e β são a constante e o expoente que define a função *Power Law* que define o módulo de elasticidade. A TABELA 7 apresenta os valores das constantes que caracterizam o modelo de RO isotrópico de Stanford.

TABELA 7 – PARÂMETROS QUE CARACTERIZAM O MODELO DE REMODELAÇÃO ISOTRÓPICO DE STANFORD

Parâmetro	Descrição	Unidade	Valor
m	Expoente empírica	-	4
n_i	Número de ciclos diário	-	10.000
c_f	Velocidade de remodelação na formação de tecido	$(\mu\text{m}/\text{dia})/(\text{MPa}/\text{dia})$	0,02
c_r	Velocidade de remodelação na reabsorção de tecido	$(\mu\text{m}/\text{dia})/(\text{MPa}/\text{dia})$	0,02
ρ_{cb}	Densidade máxima do osso cortical	g/cm^3	1,995
ψ_t^*	Estímulo mecânico de referência	MPa	50
ψ_w	Largura da zona morta	MPa	$0,125 \psi_t^*$
Δt	Incremento de tempo	Dia	1

FONTE: Adaptado de Jacobs (1994).

APÊNDICE B – MODELO MECANOBIOLÓGICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

Este apêndice é introduzido à esta tese para apresentação do modelo mecanobiológico de RO de Rüberg et al. (2005). Como citado ao longo do texto, este modelo de RO é implementado para obtenção de resultados, que foram utilizados para comparação com aqueles obtidos com o modelo quimomecanobiológico desenvolvido e apresentado nesta tese.

A abordagem mecanobiológica proposta por Rüberg et al. (2005) combina aspectos biológicos e mecânicos que ocorrem no processo de RO. Os autores descrevem as mudanças de propriedades do material ao acoplar o efeito do estímulo mecânico sobre a produção/reabsorção de tecido ósseo realizada pelas BMU's. O modelo permite, também, a simulação do acúmulo e reparo de dano devido ao carregamento cíclico, sendo capaz de prever a ocorrência de fraturas por tensão. O processo biológico é modelado em termos de equações que descrevem as atividades da BMU. Com a aplicação deste modelo é possível simular o comportamento de diferentes tecidos ósseos (cortical, trabecular e osteoporótico), sob a ação de diferentes níveis de carregamento (desuso, equilíbrio e sobrecarga).

A BMU do modelo mecanobiológico considera a interação entre os osteoblastos e osteoclastos, responsáveis pela formação e reabsorção do tecido, respectivamente. Essa interação segue uma rigorosa ordem: após a ativação, o tecido ósseo é inicialmente reabsorvido durante um intervalo de tempo denominado período de reabsorção (T_R), seguindo de um tempo de reversão (T_I). Na sequência, há um período onde o novo tecido ósseo é formado, o qual é denominado tempo de formação (T_F). A sequência foi originalmente nomeada como A-R-F por Frost (1964). O tempo de vida da BMU, denotado σ_{LF} , está relacionada com a máxima distância que a BMU se locomove (maior distância percorrida pelos osteoclastos na reabsorção óssea), através de sua velocidade v_{BMU} .

Formação e reabsorção não estão somente acoplados porque ocupam o mesmo espaço ao mesmo tempo, mesmo quando a RO está em equilíbrio. Mas, também, porque, neste ponto, os objetivos estão associados ao equilíbrio fisiológico do cálcio e do reparo do microdano acumulado. A taxa com que a fração de volume ósseo, \dot{v}_b , é modificada é determinada por

$$\dot{v}_b = \dot{v}_F - \dot{v}_R, \quad (70)$$

onde \dot{v}_F e \dot{v}_R são as taxas de formação e reabsorção de volume, respectivamente. No equilíbrio, a Eq. (70) é nula.

As mudanças na fração de volume ósseo (v_b) estão associadas à densidade atual de BMUs que estão ativas e que são representadas, no modelo, por N_{BMU} por unidade de volume ($BMU\ s/mm^3$). Uma vez ativada, a BMU se moverá por uma distância L_{BMU} , determinada na forma

$$L_{BMU} = \sigma_{LF} v_{BMU}. \quad (71)$$

Na Eq. (71), cada uma das taxas que modificam o volume ósseo pode ser expressada como

$$\dot{v}(t) = \int_0^{L_{BMU}} \left(\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right) \frac{dA(x)}{dt} dx, \quad (72)$$

A integral interna refere-se ao número de BMUs ativas no tempo t' . O termo dx é medido ao longo da direção de progressão da BMU e a integral externa refere-se à taxa de variação do volume, por unidade de comprimento, para a coordenada específica x ao longo do caminho de progressão da BMU. Esta integral possui um comportamento distinto para a reabsorção e a formação de tecido, sendo determinados como

$$\frac{dA(x)}{dt} = \begin{cases} \frac{A_{BMU}}{T_R} f_c & \text{para a reabsorção} \\ \frac{A_{BMU}}{T_F} f_b & \text{para a formação} \end{cases}, \quad (73)$$

onde f_c e f_b são variáveis que representam o nível de atividade osteoclástica e osteoblástica respectivamente. Na Eq. (73), o parâmetro A_{BMU} refere-se à área da seção transversal da BMU, que é distinta para os tecidos cortical e trabecular e é definida como

$$A_{BMU} = \begin{cases} \frac{\pi}{4} d_E d_{BMU} & \text{para o tecido trabecular} \\ \frac{\pi}{4} (d_0^2 - d_H^2) & \text{para o tecido cortical.} \end{cases}, \quad (74)$$

Os parâmetros d_E , d_{BMU} , d_0 e d_H referem-se à profundidade de erosão, ao comprimento da BMU, e aos diâmetros do osteon e do canal Haversiano, respectivamente. Ao relacionar as Eq. (75) e (76) e sabendo que dx está associado à taxa de progressão da BMU, na forma $dx = v_{BMU}dt$, as taxas de formação e reabsorção podem ser determinadas, respectivamente, como

$$\dot{v}_F(t) = \int_{t-T_R-T_I-T_F}^{t-T_R-T_I} \left(\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right) \frac{A_{BMU}}{T_F} f_b(t') v_{BMU} dt' \quad (75)$$

e

$$\dot{v}_R(t) = \int_t^{t-T_R} \left(\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right) \frac{A_{BMU}}{T_R} f_c(t') v_{BMU} dt', \quad (76)$$

A variável \dot{N}_{BMU} nas Eqs. (75) e (76) refere-se à taxa de criação das BMUs para um dado volume de referência em um dado tempo considerado. Essa variável é determinada na forma

$$\dot{N}_{BMU} = f_{or} S_v, \quad (77)$$

onde S_v é a área de superfície específica do osso, definida anteriormente. A variável f_{or} é a frequência de origem das BMUs e que depende de fatores biológicos e do valor do sinal S , sendo dada como

$$f_{or} = f_{bio}(1 - S). \quad (78)$$

Aqui, f_{bio} é um fator que está relacionada aos estados biológicos do tecido ósseo.

Outro fator controlador do tecido removido e formado é o equilíbrio entre as atividades dos osteoblastos e osteoclastos, caracterizado pelo denominado “*focal bone balance*” $f_{bb} = (f_b/f_c)$. No modelo, os autores consideram que tal variável está associada ao estímulo mecânico ξ e à idade do indivíduo. O estímulo mecânico ξ é determinado a partir do campo de deformações e do número de ciclos associado à cada carregamento i (n_i), na forma

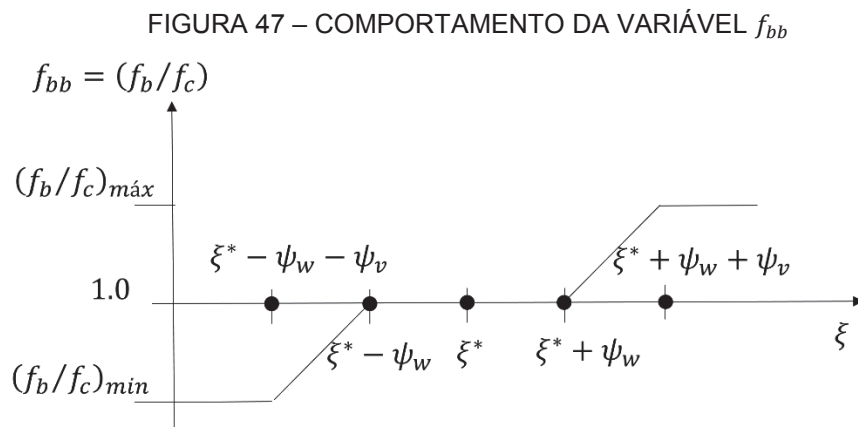
$$\xi = \left(\sum_{i=1}^3 n_i \bar{\epsilon}_i^m \right)^{1/m}, \quad (79)$$

onde m é uma expoente empírica do processo de RO e $\bar{\varepsilon}_i$ é a deformação aparente e equivalente associada ao i -ésimo carregamento, definida como

$$\bar{\varepsilon}(\rho) = \sqrt{\frac{2 U(\rho)}{E(\rho)}}. \quad (80)$$

Nesta equação, $U(\rho)$ é a DED, determinada a partir do produto interno duplo entre os tensores de tensão e deformação, e $E(\rho)$ é o módulo de elasticidade do material.

A variável f_{bb} se comporta conforme a FIGURA 47. No modelo, são consideradas zonas de formação, reabsorção e de equilíbrio (zona morta). A variável é mantida constante após um certo nível de estímulo de alta e baixa intensidade. Isso evita elevados níveis de remodelação óssea.



FONTE: Adaptado de Rüberg *et al.* (2003).

Diferentemente de diversas abordagens para a simulação do processo de RO (WEINANS *et al.*, 1992; JACOBS, 1994; DOBLARÉ; GARCÍA, 2002), o estímulo mecânico de referência ξ^* é considerado dependente do histórico de carregamento aplicado, modificando o valor de uma maneira adaptativa ao longo da simulação. Assim, considera-se que ξ^* se adapta conforme o histórico de carregamento na forma

$$\xi^*(\xi, t) = \xi - (\xi - \xi_0^*)e^{-\varphi t}, \quad (81)$$

sendo que ξ_0^* é o valor inicial do estímulo de referência e com o parâmetro φ um controlando a velocidade da adaptação. Com isso, não há a ocorrência de remodelação excessiva, além de permitir a simulação de uma variedade de tipos de

tecido ósseo e ossos diferentes, o que não é possível utilizando modelos fenomenológicos de RO.

Assim, escrevem-se os critérios de microdanificação para os estados de compressão (d_{ac_c}),

$$d_{ac_c} = -\frac{1}{C_1} [\ln(1 - C_2 \bar{\varepsilon}^{\delta_1} n)] \quad (82)$$

e, tração (d_{ac_t}),

$$d_{ac_t} = 1 - \sqrt[\gamma]{\frac{1}{C_1} \ln(e^{C_3} - C_4 \bar{\varepsilon}^{\delta_2} n)}. \quad (83)$$

Os parâmetros da Eq. (82) são determinados utilizando os seguintes valores para compressão (RÜBERG et al., 2005):

$$\begin{aligned} \delta_1 &= 10,3, \\ C_1 &= -5,238 \times 10^{-3} \times \left[\left(\frac{E}{E^*} \bar{\varepsilon} - 6100 \right) + 7 \right], \\ C_2 &= \frac{1 - e^{-C_1}}{9,333 \times 10^{40}}, \end{aligned} \quad (84)$$

onde E e E^* são os módulos de elasticidade atual (dependente da porosidade do material) e de referência, o qual é igual a 1 para o osso cortical e aproximadamente 26.7 GPa para o trabecular. Para o estado de tração, os parâmetros da Eq. (83) são dados por (RÜBERG et al., 2005):

$$\begin{aligned} \delta_2 &= 14,1, \\ \gamma &= -0,018 \times \left[\left(\frac{E}{E^*} \bar{\varepsilon} - 4100 \right) + 12 \right], \\ C_4 &= \frac{e^{C_3} - 1}{1,445 \times 10^{53}}, \\ C_3 &= -20. \end{aligned} \quad (85)$$

A partir de todos os parâmetros das Eq. (82) e (83), pode-se determinar a expectativa de vida a fadiga (N_{fi}) para os estados de compressão ou tração, e considerando o i -ésimo caso de carregamento, como

$$N_{fi} = \frac{9,333 \times 10^{40}}{\left(\frac{E}{E^*}\right) \bar{\varepsilon}_i^{10,3}} \quad (86)$$

e

$$N_{fi} = \frac{1,445 \times 10^{53}}{\left(\frac{E}{E^*}\right) \bar{\varepsilon}_i^{14,1}}, \quad (87)$$

respectivamente.

A segunda porção do microdano se refere ao reparo. A principal hipótese está associada à consideração de que o microdano se distribui uniformemente no volume representativo de cada ponto. Assim, o reparo de micro dano pode ser escrito como

$$\dot{d}_{rep} = -\dot{v}_r \frac{d}{v_b}, \quad (88)$$

com \dot{v}_r a taxa de variação de volume reabsorvido determinado pela Eq. (70).

Tanto o estímulo mecânico ξ como o nível de microdano d atual estão associados à sinalização mecânica “sentida” pelas células de formação e reabsorção óssea. O sinal S é definido na forma

$$S = \frac{\xi}{\xi + c} (1 - d)^a, \quad (89)$$

com c e a parâmetros do modelo.

Por fim, os autores consideram a mineralização do tecido ósseo. Está se divide habitualmente em duas etapas, sendo a primeira mais rápida, sendo considerada como instantânea neste modelo. A segunda se estende durante anos. Assim, a variável que define a mineralização (fração de cinza) (α) é definida como

$$\alpha(t) = \alpha_{m\acute{a}x} + (\alpha_o - \alpha_{m\acute{a}x})e^{-\kappa t}. \quad (90)$$

Nesta equação, $\alpha_{m\acute{a}x}$ e α_o são os níveis máximo e mínimo de mineralização, respectivamente, na segunda fase e κ é a velocidade do processo.

Para um determinado momento, um elemento representativo de um ponto pode ser composto de tecido com diferentes níveis de mineralização que foram produzidos pelas BMUs em diferentes momentos anteriores. Para caracterizar as

propriedades de tal ponto, é conveniente quantificar o valor médio da mineralização $\bar{\alpha}$. Esse valor deve levar em consideração toda a evolução do conteúdo mineral, incluindo a fração inicial do volume ósseo ($v_{b,0}$), a contribuição do novo tecido formado e depositado e a redução por reabsorção (RÜBERG et al., 2005). Assim, pode-se escrever:

$$\bar{\alpha}(t) = \frac{(v_{b,0} - h_0)\alpha(t) + \int_0^t \left[(\dot{v}_f(\tau) - h(\tau))\alpha(t - \tau) - (\dot{v}_r(\tau) - h(\tau))\bar{\alpha}(t - \tau) \right] d\tau}{v_b(t) - h(t)} \quad (91)$$

Nesta equação, \dot{v}_f e \dot{v}_r são as taxas de tecido ósseo formado e reabsorvido pela BMU, definidas nas Eqs. (75) e (76), h é a densidade de microtrincas presentes no tecido ósseo, que se relaciona linearmente ($h = kd$) com o nível de microdano (d), onde k é uma constante determinada experimentalmente (RÜBERG et al. 2005).

Este valor de mineralização médio é utilizado para o conteúdo mineralizado do tecido ósseo reabsorvido em tal ponto. Também é utilizado para determinar, conjuntamente com a fração do volume ósseo e do microdano, as propriedades mecânicas médias do tecido ósseo.

A densidade do tecido ósseo, é amplamente utilizada como variável principal para a descrição da morfologia do osso em diversos trabalhos (Beaupre et al., 1990a, Beaupre et al., 1990b, Weinans et al., 1992, Jacobs, 1994, Doblaré; García, 2002). Assim, é imediato obtê-la a partir da fração de volume ósseo (v_b), na forma (RÜBERG et al., 2005)

$$\rho = \rho_t(v_b - h), \quad (92)$$

onde ρ_t é a densidade do tecido ósseo sem porosidade, a qual está relacionada à mineralização do tecido ósseo, e é obtida como (HERNANDEZ et al., 2000)

$$\rho_t = 1,41 + 1,29\alpha. \quad (93)$$

Por fim, o módulo de elasticidade do material é computado como (RÜBERG et al., 2005)

$$E[MPa] = 84.370(v_b^\beta)(\alpha^{2.74})(1 - d) = 84.370v_b^{2.58}\alpha^{2.74}(1 - d), \quad (94)$$

Devido à sua menor importância e menores variações, o coeficiente de Poisson é mantido igual a 0.3 ao longo da análise. A TABELA 8 apresenta os parâmetros do ambiente mecânico que compreende a determinação do estímulo mecânico e o microdano. Os parâmetros referentes à mineralização também são apresentados na mesma Tabela.

TABELA 8 – PARÂMETROS DO AMBIENTE MECÂNICO E DA MINERALIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO

Parâmetro	Descrição	Unidade	Valor
n_i	Número de ciclos diário	-	10.000
m	Expoente empírica	-	4
ξ_0^*	Estímulo mecânico de referência	-	0,0025
ψ_z	Metade do intervalo da zona morta	-	0,20 $\times \xi_0^*$
ψ_v	Zona de transição linear	-	0,20 $\times \xi_0^*$
$f_{bb,max}$	Fator referente à máxima formação óssea permitida	-	1,0
$f_{bb,min}$	Fator referente à máxima formação óssea permitida	-	1,0
f_{bio}	Fator de frequência biológico	-	0,03
c	Parâmetro de ativação do estímulo	-	ξ_0^*
a	Parâmetro de ativação do microdano	-	10
d_0	Microdano inicial	-	0
α_{ini}	Mineralização inicial	-	0,6
α_0	Minima mineralização	-	0,45
α_{max}	Mineralização máxima	-	0,7
κ	Período referente ao Segundo estágio de mineralização	anos	6
T_R	Período de reabsorção	dias	60
T_I	Período da fase reversa	dias	56
T_F	Período de formação óssea	dias	175
σ_{LF}	Vida útil da BMU	dias	100
d_0	Diâmetro do osteon	mm	0,076
d_H	Diâmetro do canal Haversianos	mm	0,0145
d_c	Profundidade da erosão	mm	0,0491
d_{BMU}	Comprimento da BMU	mm	0,152
v_{BMU}	Taxa da BMU	mm/dia	0,01
β	Power law do módulo de elasticidade	-	2,58
k	Coeficiente da relação linear entre densidade de microtrincas e o microdano	-	0,3334

Fonte: Adaptado de Rüberg et al. (2005).

Para mais informações sobre a implementação deste modelo mecanobiológico de RO, ver os textos de Rüberg (2003) e Rüberg et al. (2005).

APÊNDICE C – DEDUÇÃO DAS FUNÇÕES DE FORMAÇÃO E REABSORÇÃO DO MODELO DE ANISOTROPIA

A dedução dos critérios de formação e reabsorção do modelo anisotrópico de RO é iniciada pela definição da expressão da tensão efetiva ($\tilde{\sigma}$) na forma

$$\tilde{\sigma} = \mathbf{H}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{H}, \quad (95)$$

onde \mathbf{H} é o tensor de remodelação de comportamento ortotrópico e definido na Eq. (49). Para o caso de deformação efetiva ($\tilde{\varepsilon}$), chega-se a

$$\tilde{\varepsilon} = \mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{H}. \quad (96)$$

Os eixos principais de ortotropia se orientam seguindo os eixos principais de tensão e deformação.

Define-se, então, uma variável condutora, do processo de remodelação, que no caso está associada ao carregamento mecânico aplicado no tecido ósseo. Essa variável condutora, denominada estímulo mecânico (\mathbf{Y}^σ), dependente das tensões, é definida na forma

$$\mathbf{Y}^\sigma = \frac{\partial \psi_L(\boldsymbol{\sigma}, \mathbf{H})}{\partial \mathbf{H}} = -2\mathbf{H}^{-2} \left[\frac{1+\hat{\nu}}{\hat{E}} \text{sym}[(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{H}^{-1})(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma})] - \frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \text{sym}[\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}] \right]. \quad (97)$$

ou em sua forma equivalente a partir das deformações,

$$\mathbf{Y}^\varepsilon = \frac{\partial \psi_L(\boldsymbol{\varepsilon}, \mathbf{H})}{\partial \mathbf{H}} = 2 \left[2\hat{G} \text{sym}[(\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{H})(\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon})] + \hat{\lambda} \text{tr}(\mathbf{H}^2\boldsymbol{\varepsilon}) \text{sym}[\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon}] \right]. \quad (98)$$

Nas Eq. (97) e (98), $\hat{\nu}$, \hat{E} , \hat{G} e $\hat{\lambda}$ são o coeficiente de Poisson, o módulo de elasticidade e os parâmetros de Lamé para o osso cortical com porosidade nula, respectivamente. Por fim, ψ_L é a função de energia livre, definida como $\psi_L = \frac{1}{2} \boldsymbol{\varepsilon} : \mathbf{C} : \boldsymbol{\varepsilon}$, e sym é a parte simétrica dos tensores que resultam da multiplicação entre colchetes.

Considera-se, então, o critério de remodelação, dados pelas Eq. (52) e (53) para reabsorção e formação, respectivamente. A demonstração para a obtenção destas funções será realizada para o critério de reabsorção óssea. Porém, o passo-a-passo é equivalente para a formação.

Para o critério de reabsorção, considera-se a seguinte condição inicial

$$\xi < \xi^*, \quad (99)$$

onde o estímulo mecânico calculado (ξ) é menor que o valor de referência (ξ^*). Define-se ξ como

$$\xi = \left(\sum_i n_i \bar{\varepsilon}_i^m \right)^{1/m}, \quad (100)$$

e que

$$\bar{\varepsilon} = \sqrt{\frac{2U}{E}}, \quad (101)$$

onde U é a densidade de energia de deformação. Nesse sentido, inclui-se à Eq. (99), a definição dada pela Eq. (100), e, rearranjando-a, encontra-se

$$-\left[\sum_i n_i \left(\sqrt{\frac{\varepsilon_i : \mathbf{C} : \varepsilon_i}{\hat{E}(1-d)}} \right)^m \right]^{1/m} < \xi^*. \quad (102)$$

O modelo é inicialmente descrito para o material virgem (não danificado) e com comportamento isotrópico. Nesse sentido, o tensor *fabric* coincide com o tensor identidade ($\hat{\mathbf{H}} = \mathbf{1}$) e, assim, o tensor de remodelação é obtido como

$$\mathbf{H} = v_b^{\beta/4} \hat{\mathbf{H}}^{1/2} = v_b^{\beta/4} \mathbf{1}. \quad (103)$$

Este tensor é, então, utilizado na determinação do estímulo mecânico que, para o caso de deformações, é dado como

$$\mathbf{Y}^\varepsilon = 2v_b^{3\beta/4} [2\hat{G} \text{sym}[\boldsymbol{\varepsilon} \boldsymbol{\varepsilon}] + \hat{\lambda} \text{tr}(\boldsymbol{\varepsilon}) \boldsymbol{\varepsilon}]. \quad (104)$$

Determina-se, então, o traço de \mathbf{Y}^ε na forma

$$\text{tr}(\mathbf{Y}^\varepsilon) = 2v_b^{3\beta/4} [2\hat{G}[\boldsymbol{\varepsilon} : \boldsymbol{\varepsilon}] + \hat{\lambda} \text{tr}^2(\boldsymbol{\varepsilon})]. \quad (105)$$

Sabendo que

$$2\hat{G} \boldsymbol{\varepsilon} : \boldsymbol{\varepsilon} + \hat{\lambda} \text{tr}^2(\boldsymbol{\varepsilon}) = \varepsilon_i : \mathbf{C} : \varepsilon_i, \quad (106)$$

chega-se a

$$\text{tr}(\mathbf{Y}^\varepsilon) \frac{1}{2} \frac{1}{v_b^{3\beta/4}} = \varepsilon_i : \mathbf{C} : \varepsilon_i. \quad (107)$$

Dessa forma, o traço do tensor que descreve o estímulo mecânico foi relacionado com a densidade de energia de deformação.

Para a condição isotrópica ($\omega = 0$), o tensor \mathbf{J} , que quantifica as partes deviatórica e esférica do estímulo mecânico \mathbf{Y}^ε , é determinado como

$$\begin{aligned} \mathbf{J} &= (1 - \omega) \frac{1}{3} \text{tr}(\mathbf{Y}^\varepsilon) \mathbf{1} + \omega \text{dev}(\mathbf{Y}^\varepsilon), \\ \mathbf{J} &= \frac{1}{3} \text{tr}(\mathbf{Y}^\varepsilon) \mathbf{1}. \end{aligned} \quad (108)$$

E ainda para a condição isotrópica, define-se que

$$\mathbf{J} : \mathbf{J} = \frac{\text{tr}^2(\mathbf{Y})}{3}. \quad (109)$$

A prova da Eq. (109) é dada através do produto interno duplo realizado no tensor \mathbf{J} na forma

$$\begin{aligned} \mathbf{J} : \mathbf{J} &= \frac{1}{9} [(\mathbf{Y}_{11}) + (\mathbf{Y}_{22}) + (\mathbf{Y}_{33})]^2 + \frac{1}{9} [(\mathbf{Y}_{11}) + (\mathbf{Y}_{22}) + (\mathbf{Y}_{33})]^2 \\ &\quad + \frac{1}{9} [(\mathbf{Y}_{11}) + (\mathbf{Y}_{22}) + (\mathbf{Y}_{33})]^2, \\ \mathbf{J} : \mathbf{J} &= \frac{3}{9} [(\mathbf{Y}_{11}) + (\mathbf{Y}_{22}) + (\mathbf{Y}_{33})]^2, \\ \mathbf{J} : \mathbf{J} &= \frac{1}{3} [\text{tr}(\mathbf{Y})]^2. \end{aligned} \quad (110)$$

Ao relacionar-se as Eq. (107) e (109), chega-se a

$$\varepsilon_i : \mathbf{C} : \varepsilon_i = \frac{1}{2} \frac{1}{v_b^{3\beta/4}} \sqrt{3 \mathbf{J} : \mathbf{J}}, \quad (111)$$

e retornando a Eq. (102), obtém-se que

$$-\left[\sum_i n_i \left(\frac{(\sqrt{3 \mathbf{J} : \mathbf{J}})}{2 v_b^{3\beta/4} \hat{E}(1-d)} \right)^m \right]^{1/m} < \xi^*. \quad (112)$$

Ao desenvolver-se a Eq. (112), ainda para o caso isotrópico, ter-se-á

$$\begin{aligned} & -\left[\sum_i n_i \left(\frac{3^{1/4} \times (\mathbf{J} : \mathbf{J})^{1/4}}{(2 v_b^{3\beta/4} \hat{E}(1-d))^{1/2}} \right)^m \right]^{1/m} < \xi^*, \\ & -\frac{3^{1/4}}{\left[(2 v_b^{3\beta/4} \hat{E}(1-d))^{1/2} \right]^{m/m}} \left[\sum_i n_i ((\mathbf{J} : \mathbf{J})^{1/4})^m \right]^{1/m} < \xi^*, \\ & -\frac{3^{1/4}}{(2 v_b^{3\beta/4} \hat{E}(1-d))^{1/2}} \left[\sum_i n_i ((\mathbf{J} : \mathbf{J})^{1/4})^m \right]^{1/m} < \xi^*, \\ & -\frac{3^{1/4}}{v_b^{3\beta/8} (2 \hat{E}(1-d))^{1/2}} \left[\sum_i n_i ((\mathbf{J} : \mathbf{J})^{1/4})^m \right]^{1/m} < \xi^*, \\ & -\frac{3^{1/4}}{(2 \hat{E}(1-d))^{1/2}} \left[\sum_i n_i ((\mathbf{J} : \mathbf{J})^{1/4})^m \right]^{1/m} < \xi^* v_b^{3\beta/8}, \\ & -\frac{3^{1/4}}{(2 \hat{E}(1-d))^{1/2}} \left[\sum_i n_i ((\mathbf{J} : \mathbf{J})^{1/4})^m \right]^{1/m} + \xi^* v_b^{3\beta/8} < 0, \end{aligned} \quad (113)$$

obtendo, assim, a equação referente ao critério de reabsorção para o caso isotrópico.

Ao considerar-se a anisotropia, porém iniciando o problema de uma situação isotrópica ($dev(\mathbf{Y}^\varepsilon) = 0$), o tensor \mathbf{J} é obtido como

$$\mathbf{J} = (1 - \omega) \frac{1}{3} tr(\mathbf{Y}^\varepsilon) \mathbf{1}, \quad (114)$$

e o produto interno duplo deste tensor é dado na forma

$$\mathbf{J}:\mathbf{J} = (1 - \omega)^2 \frac{\text{tr}^2(\mathbf{Y})}{3}. \quad (115)$$

Ao relacionar-se as Eq. (107) e (115), chega-se a

$$\varepsilon_i:\mathbf{C}:\varepsilon_i = \frac{1}{2} \frac{1}{v_b^{3\beta/4}} \frac{1}{(1 - \omega)^2} \sqrt{3 \mathbf{J}:\mathbf{J}}. \quad (116)$$

Por fim, inserindo a Eq. (116) na de número (102), como realizado para o caso isotrópico (Eq. (113)), obtém-se o critério de reabsorção apresentado na Eq. (52). Para o critério de formação o mesmo procedimento é realizado.

APÊNDICE D – DETERMINAÇÃO DO CRITÉRIO DE EVOLUÇÃO DO TENSOR DE REMODELAÇÃO

A taxa de evolução do tensor de remodelação $\mathbf{H}(\dot{\mathbf{H}})$, pode ser determinada utilizando uma lei de evolução associativa, similar aos problemas de elastoplasticidade (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002)⁴⁶, sendo definida como

$$\dot{\mathbf{H}} = \mu^r \frac{\partial g^r}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma} + \mu^f \frac{\partial g^f}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma}, \quad (117)$$

E que satisfaz as condições de consistência

$$\mu^r, \mu^f \geq 0, \quad g^r, g^f \leq 0, \quad \mu^r g^r + \mu^f g^f = 0. \quad (118)$$

Realizar-se-á a dedução de $\dot{\mathbf{H}}$ para a função de reabsorção. O mesmo procedimento é aplicado para o critério de formação.

A evolução do tensor de remodelação \mathbf{H} , ($\dot{\mathbf{H}}$), deve estar relacionada à taxa de variação de volume ósseo (\dot{v}_b). Impõe-se a condição de que o tensor *fabric* é inicialmente igual ao tensor identidade. Dessa forma, a expressão de \mathbf{H} , dada pela Eq. (49), quando elevada a potência 2 (\mathbf{H}^2), obter-se-á

$$\mathbf{H}^2 = \left[v_b^{\beta/4} \mathbf{1} \right]^2 = v_b^{\beta/2} \mathbf{1}, \quad (119)$$

e o determinante desta é dado como

$$\det(\mathbf{H}^2) = \left(v_b^{\beta/2} \right)^3 = v_b^{3\beta/2}. \quad (120)$$

Derivando esta equação, conforme Ciarlet⁴⁷(1988, *apud* DOBLARÉ;GARCÍA, 2002, pg. 184), obtém-se que

⁴⁶ DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. **Journal of Biomechanics**, v. 35, n. 1, p. 1–17, 2002.

⁴⁷ P.G. Ciarlet, “Mathematical elasticity. Volume I: Three-dimensional elasticity”, 20, Ed. J.L.Lions, G. Papanicolaon, H. Fuyta, H.B. Keller; Elsevier Science Publishing Company, Inc., (1988)

$$\det(\mathbf{H}^2) \text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \dot{\mathbf{H}} \mathbf{H}) = \frac{3\beta}{2} \dot{v}_b v_b^{\left(\frac{3\beta}{2}-1\right)}. \quad (121)$$

A taxa de variação do tensor de remodelação é encontrada utilizando a Eq. (117). Nesse sentido, para ambas os critérios de RO, as derivadas são dadas como

$$\frac{\partial g^i}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma} = \frac{\partial g^i}{\partial \mathbf{J}} \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma}, \quad (122)$$

Nesta equação, a derivada parcial $\frac{\partial \mathbf{J}}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma}$ é igual a (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002)

$$\frac{\partial \mathbf{J}}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma} = (1 - 2\omega) \frac{1}{3} \mathbf{1} \otimes \mathbf{1} + \omega \mathbf{I} = \hat{\omega}, \quad (123)$$

onde $\mathbf{1}$, \mathbf{I} e $\hat{\omega}$ são os tensores identidade de segunda e quarta ordem e um tensor auxiliar de quarta ordem, respectivamente. Na Eq. (122), a derivada parcial relacionada ao critério de reabsorção óssea (g^r) é determinada na forma

$$\begin{aligned} \frac{\partial g^r}{\partial \mathbf{J}} &= - \frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \left(\sum_i n_i (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{m/4} \right)^{1/m} + \xi^* v_b^{3\beta/8}, \\ \frac{\partial g^r}{\partial \mathbf{J}} &= - \frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \sum_i \frac{2(n_i)^{1/m}}{4} (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{-3/4} \mathbf{J}. \end{aligned} \quad (124)$$

Assim, chega-se a

$$\mu^r \frac{\partial g^i}{\partial \mathbf{J}} \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial \mathbf{Y}_i^\sigma} = \mu^r \left[- \frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \sum_i \frac{2(n_i)^{1/m}}{4} (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{-3/4} \mathbf{J} : \hat{\omega} \right]. \quad (125)$$

A equação acima apresenta a taxa de evolução do tensor de remodelação referente ao critério de reabsorção, como pode ser visto na Eq. (122). Nesse sentido, ao inserir-se esta definição na Eq. (121), chega-se a

$$\begin{aligned}
\det(\mathbf{H}^2) \text{tr} \left(\mathbf{H}^{-2} 2 \mu^r \left[-\frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \sum_i \frac{2(n_i)^{1/m}}{4} (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{-3/4} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \right] \mathbf{H} \right) \\
= \frac{3\beta}{2} \dot{v}_b v_b^{\left(\frac{3\beta}{2}-1\right)}.
\end{aligned} \tag{126}$$

Realizando as devidas simplificações, obtém-se uma expressão explícita para o parâmetro de consistência da lei associativa para determinação de $\dot{\mathbf{H}}$, μ^r , na forma

$$\begin{aligned}
v_b^{3\beta/2} \left(\mu^r \left[-\frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \sum_i \frac{(n_i)^{1/m}}{(\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{3/4}} \right] \text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \mathbf{H}) \right) \\
= \frac{3\beta}{2} \dot{v}_b v_b^{\left(\frac{3\beta}{2}-1\right)}, \\
\left(\mu^r \left[-\frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \sum_i \frac{2(n_i)^{1/m}}{(\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{3/4}} \right] \text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \mathbf{H}) \right) = \frac{3\beta}{2} \frac{\dot{v}_b}{v_b}, \\
\mu^r = -\frac{3\beta}{2} \frac{\dot{v}_b}{v_b} \frac{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)} \sum_i (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{3/4}}{3^{1/4} \sum_i (n_i)^{1/m} \text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \mathbf{H})}.
\end{aligned} \tag{127}$$

A partir da expressão de μ^r e da derivada do critério de reabsorção óssea $\frac{\partial g^i}{\partial J} \frac{\partial J}{\partial Y_i^\sigma}$, pode-se, então, determinar uma expressão explícita para a taxa de evolução do tensor de remodelação, $\dot{\mathbf{H}}$, na forma

$$\begin{aligned}
\dot{\mathbf{H}} &= \mu^r \frac{\partial g^i}{\partial J} \frac{\partial J}{\partial Y_i^\sigma}, \\
\dot{\mathbf{H}} &= -\frac{3\beta}{2} \frac{\dot{v}_b}{v_b} \frac{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)} \sum_i (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{3/4}}{3^{1/4} \sum_i (n_i)^{1/m} \text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \mathbf{H})} \\
&\quad \left[-\frac{3^{1/4}}{\sqrt{2\hat{E}(1-d)(1-\omega)}} \sum_i \frac{(n_i)^{1/m}}{2} (\mathbf{J}_i : \mathbf{J}_i)^{-3/4} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \right],
\end{aligned} \tag{128}$$

E realizando as devidas simplificações, chega-se a

$$\dot{\mathbf{H}} = \frac{3\beta}{4} \frac{\dot{v}_b}{v_b} \frac{\sum_i \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}}}{\text{tr}(\mathbf{H}^{-2} \mathbf{J}_i : \hat{\boldsymbol{\omega}} \mathbf{H})}. \tag{129}$$

Quando a dedução é realizada para o critério de formação (g^f), a mesma equação é obtida.